МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

**ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**Кафедpа фiзiологiї, iмунологiї i бiохiмiї з куpсом цивiльного захисту та медицини**

**Кваліфікаційна робота**

**магістра**

на тему: ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ

 Виконав: студент 2 курсу, групи 8.0919 -2б-з

 спеціальності \_\_\_\_\_091 Біологія\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 (код і назва спеціальності)

 освітньої програми Біологія \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 (назва освітньої програми)

 Д. Ю. Коваль .

 (ініціали та прізвище)

 Керівник: ст. викладач, к.б.н. Клімова О. О. .

 (посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

 Рецензент: ст. викладач, к.б.н. Амінов Р. Ф.\_\_\_\_\_\_\_

 (посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Запоріжжя

2020

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

**ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет біологічний

Кафедра фізіології,імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Рівень вищої освіти магістр

Спеціальність 091 Біологія

Освітня програма Біологія

 **ЗАТВЕРДЖУЮ**

 Завідувач кафедри В. Д. Бовт

«\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_ року

## З А В Д А Н Н Я

### НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТУ

 Ковалю Денису Юрійовичу\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Тема роботи: Зміни показників крові при інфекційному мононуклеозі

|  |  |
| --- | --- |
| Керівник роботи | Клімова Олена Олександрівна, к. б. н. |
| затверджена наказом ЗНУ від | « | 13 | » | липня | 2020 року |  № | 1028-с |
| 2. Строк подання студентом роботи |   грудень 2020 року |

3. Вихідні дані до роботи: Лейкограма переферичної крові при інфекційному мононуклеозі.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): 1. Виявити основні клінічні симптоми у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейн–Барра та Цитомегаловіруса. 2. Визначити показники периферичної крові у хворих на інфекційний мононуклеоз ВЕБ та ЦМВ 3. Дослідити динаміку клінічних симптомів на тлі лікування 4. Виявити гематологічні показники на тлі лікування.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 5 таблиць 4 формули.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

6. Консультанти розділів роботи

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Розділ | Призвище, ініціали, посада консультанта | Підпис, дата |
| завдання видав | завдання прийняв |
| 1-3 | Новосад Н.В. к.б.н., доцент  |  |  |
| 4 | Литвиненко Р.О. к.б.н., ст. викл. |  |  |

7. Дата видачі завдання

**Календарний план**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| №з/п | Назва етапів кваліфікаційної роботи | Строк виконання етапів роботи | Примітки |
| 1 | Огляд наукової літератури. написання розділу 1 | грудень 2019 | Виконано |
| 2 | Засвоєння техніки безпеки під час виконання експериментальної частини. написання відповідного розділу | січень-лютий 2019-2020 | Виконано |
| 3 | Проведення експериментальних досліджень, оформлення результатів досліджень. Статистична обробка даних Написання відповідного розділу | березень- квітень 2020 | Виконано |
| 4 | Оформлення кваліфікаційної роботи магістра | травень-вересень 2020 | Виконано |
| 5 | Передзахист. Рецензування кваліфікаційної роботи | жовтень − листопад 2020 | Виконано |
| 6 | Захист кваліфікаційної роботи | грудень 2020 | Виконано |

Студент   \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Д. Ю Коваль

 (підпис)

Керівник роботи  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ О.О. Клімова

 (підпис)

**Нормоконтроль пройдено**

Нормоконтролер \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Р.О. Литвиненко

 (підпис)

# РЕФЕРАТ

# Робота викладена на 72 сторінці друкованого тексту, містить 5 таблиць. Перелік посилань включає 62 джерела, в тому числі 15 іноземною мовою.

Об’єктом дослідження були зміни у крові людини при захворюванні на інфекційний мононуклеоз.

Метою роботи було дослідження клінічних і імунологічних показників крові у хворих на інфекційний мононуклеоз віком 18-22 роки.

Методи дослідження – визначення швидкості осідання еритроцитів методом Панченкова, визначення наявності IgM IgG до ЦМВ та ВЕБ методом ІФА, підрахунок кількості лейкоцитів в камері Горяєва, підрахунок лейкоцитарної формули, визначення показників венозної крові за допомогою спектрофотометра

В результаті дослідження ми бачимо різницю між показниками крові здорової людини та людини, яка хвора на різні види інфекційного мононуклеозу.

Новизна роботи полягає в тому, шо доповнено дані щодо різниці між показниками крові у хворих на ЦМВ та ВЕБ.

Значущість роботи – доводить значимість лабораторної діагностики ЦМВ та ВЕБ для постановки діагнозу на ранніх стадіях та швидшого одужання хворої людини

Отримані результати можуть бути використані медичними закладами для діагностики та диференціювання ЦМВ та ВЕБ від інших захворювань.

ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ІМУНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ABSTRACT

The work is presented in 72 pages of printed text, containing 5 tables. The list of links includes 62 sources, including 15 on other languages.

The object of the study was changes in human blood in the disease of an infectious mononucleosis.

The purpose of the work was to study the clinical and immunological parameters of blood in patients with infectious mononucleosis in the age of 18-22 years.

Methods of investigation - determination of the rate of erythrocyte sedimentation by Panchenkov method, determination of the presence of IgM IgG to CMV and WEB by ELISA, counting the amount of leukocytes in the chamber Goryaev, counting the leukocyte formula. Incluse biochemical diagnosis of the blood

As a result of the study we see the difference between the indicators of blood of a healthy person and a person who is sick with various types of infectious mononucleosis.

The novelty of the work is that each year the number of patients with infectious mononucleosis increases, this work clearly demonstrates the difference between blood parameters in patients with CMV and WEB,

Significance of work - proves the significance of laboratory diagnosis of CMV and VEB for diagnosis in the early stages, and faster recovery of the sick person.

The obtained results can be used by medical institutions for the diagnosis and differentiation of CMV and WEB from other diseases.

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS, CLINICAL DATA, DIAGNOSTIC IMUNOLOGICAL TESTS

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ………….....…………………………...……………......7

ВСТУП………………………………………………….…………..…….……......8

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ…..…………………………..................10

1.1 Загальна характеристика інфекційного мононуклеозу………..….……….10

1.2 Етіологія, патогенез та класифікація інфекційного мононуклеозу……....11

1.3 Діагностика інфекційного мононуклеозу…………………………...…..….15

1.4 Клінічна картина захворювання…………………………….……...….........18

1.5 Профілактика та лікування інфекційного мононуклеозу……………........21

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ……………….............….........26

2.1 Об’єкт дослідження та матеріали досліджень………………..........……....26

2.2 Визначення швидкості осідання еритроцитів методом Панченкова...…...27

2.3 Визначення наявності IgM IgG до ЦМВ та ВЕБ методом ІФА…..............29

2.4 Підрахунок кількості лейкоцитів в камері Горяєва………............…........30

2.5 Підрахунок лейкоцитарної формули……………………………...........…..33

2.6 Визначення АЛТ кинетичним методом………………………...........…..…37

2.7 Визначення АСТ кинетичним методом………………………...........…..…38

2.8 Визначення загального білірубіну методом Ендрасика – Гофф….............38

2.9 Визначення креатиніну псевдокінетичним методом Яффе……...........…..40

2.10 Визначення сечовини ферментативним методом………………...........…41

2.11 Визначення загального білка……………………………………..........…..41

2.12 Підрахунок лейкоцитарного індексу інтоксикації……………..........…...43

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА …………………………..........…...…44

4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ.....54

ВИСНОВКИ…………………………………………………………..........….....64

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ………………………………..........……….....66

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ……………………..………………..………..........…...67

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АЛТ − Аланінамінотрансфераза

АТ – Антитіла

АСТ − Аспартатамінотрансфераза

ВЕБ − Вірус Епштейн-Барр

ЗАК − Загальний аналіз крові

ІФА − Імуноферментний аналіз

ЛІІ − Лейкоцитарний індекс інтоксикації

ЦМВ − Цитомегаловірус

ВСТУП

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є висока інфікованість населення вірусом Епштейна-Бара (ВЕБ) та Цитомегаловірусом (ЦМВ). Лікарі в своїй практиці стикаються з клінічно маніфестними формами первинної Епштейна-Бар-вірусної інфекції у вигляді гострої, як правило, не верифіковані респіраторної інфекції (більше 40% випадків) або інфекційним мононуклеозом (близько 18% всіх захворювань). Інфекційний мононуклеоз – гостре інфекційне захворювання, що викликається вірусами герпесу 4, 5, 6-го типів та характеризується гарячковим станом, ангіною, збільшенням лімфатичних вузлів, печінки і селезінки. В даний час інфекційний мононуклеоз слід вважати поліетіологічним захворюванням.

У більшості випадків ці захворювання протікають доброякісно і закінчуються одужанням, але з довічною персистенцією ВЕБ в організмі.

Однак в 10-25% випадках первинного інфікування ВЕБ, що протікає безсимптомно, і гостра ЕБВІ може мати несприятливі наслідки з формуванням лімфопроліферативних і онкологічних захворювань, синдромом хронічної втоми та ін.

До теперішнього часу немає чітких критеріїв, що дозволяють прогнозувати результат первинного інфікування ВЕБ та до сих пір немає чіткої патогенетично обґрунтованої схеми лікування хворих, а наявні рекомендації часто суперечать одна одній.

Метою дослідження було дослідження клінічних і імунологічних показників крові у хворих на інфекційний мононуклеоз віком 18-22 роки.

Для досягнення поставленої мети вирішували наступні завдання:

1. Виявити основні клініко-лабораторні особливості хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейн–Барра та цитомегаловіруса.
2. Визначити показники крові у хворих на інфекційний мононуклеоз ВЕБ та ЦМВ та показники ЛІІ
3. Дослідити динаміку клінічних симптомів.
4. Виявити гематологічні показники крові.

Об’єктом дослідження були зміни у крові людини при захворюванні на інфекційний мононуклеоз.

Предметом дослідження є клінічні та імунологічні показники крові у хворих на інфекційний мононуклеоз віком 18-22 роки.

Значимість роботи полягає в тому, що дані дослідження можуть бути використані медичними закладами для діагностики та диференціювання ЦМВ та ВЕБ від інших захворювань, та для діагностики захворювання на ранніх стадіях. При додаткових методах дослідження, можно підтвердити ефективність лікування різними групами препаратів.

Апробація результатів здійснювалась на VІ Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» Запоріжжя, 2020.

.

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Загальна характеристика інфекційногомононуклеозу

Інфекційний мононуклеоз − гостре антропонозне інфекційне захворювання, що викликається вірусом Епштейна-Барр. Захворювання характеризується лихоманкою, ураженням лімфатичної системи, циклічним перебігом, ангіною, фарингітом, гепатолієнальним синдромом і типовими змінами гемограми. Історія і поширення. Хвороба вперше описана в 1885 р. Н. Ф. Філатовим, а в 1889 р. - німецьким вченим Р. Пфейффером (R. Pfeiffer). Термін «інфекційний мононуклеоз» запропонували американські вчені Т. Спрант (T. Sprant) і Ф. Еванс (F. Evans) в 1920 р. Збудник відкритий в 1964 р. канадськими дослідниками М. Епштейном (M. Epstein) і І. Барр (I. Barr), на честь яких збудник названий «вірус Епштейна-Барр» (ВЕБ). Інфекційний мононуклеоз поширений повсюдно у вигляді спорадичних випадків [1].

Останнім часом наявна (мається) стійка тенденція до зростання захворюваності на інфекційний мононуклеоз [2].

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ, цитомегалія) - хронічна антропонозна інфекційна хвороба з множинними механізмами передачі збудника. ЦМВІ відноситься до опортуністичних інфекцій і характеризується довічним персистуванням збудника в організмі, утворенням в уражених органах специфічних гігантських клітин (цитомегалів), а також різноманіттям клінічних проявів. Історія і поширення. У 1882 р. Х. Рібберт (H. Ribbert) описав гігантські клітини в ниркових канальцях дитини, яка померла від сифілісу [3]. Термін «цитомегалія» запропонований в 1912 р. Е. Гудпасчером (E.Goodpasture) і Ф. Телботом (F. Talbot). Культура вірусу була виділена в 1956 р. М. Смітом (M. Smith). Так само як і інші герпетичні інфекції, ЦМВІ відноситься до широко поширених хвороб. Протягом життя переважна більшість людей інфікуються ЦМВ [4].

1.2 Етіологія, патогенез та класифікація інфекційного мононуклеозу

Етіологія. Збудник - вірус Епштейна-Барр входить в родину герпесвірусів (вірус герпесу людини 5-го типу). Морфологічно він не відрізняється від вірусу простого герпесу, має складну антигенну структуру, містить капсидний (VСА), ядерний (ЕВNА), ранній (ЕА), мембранний (МА) антигени. Кожен з них утворюється в певній послідовності і індукує утворення відповідних АТ, що використовують для діагностики. ВЕБ вражає переважно В-лімфоцити. На відміну від інших герпесвірусів він викликає проліферацію уражених клітин; здатен довічно персистувати в організмі людини. ВЕБ викликає лімфому Беркита і носоглоткову карциному [5].

Епідеміологія. Джерело ВЕБ - хворі на інфекційний мононуклеоз та здорові носії. Механізм передачі збудника аерозольний, шлях передачі - повітряно-краплинний. Інфікуванню сприяють скупченість, користування посудом, рушниками. Можливе інфікування дитини під час пологів, статевим і гемотрансфузійним шляхами. Сприйнятливість людини до ВЕБ висока. До 40 років практично всі люди інфіковані ВЕБ, проте типові клінічні форми розвиваються рідко. Діти до 6 міс. не сприйнятливі у зв'язку з наявністю пасивного імунітету, до 1 року - хворіють дуже рідко. У дітей до 3 років первинне інфікування частіше протікає під «маскою» ОРЗ або безсимптомно, тому основна маса хворих - це діти від 3 до 14 років, підлітки і дорослі до 30 років. Захворюваність на інфекційний мононуклеоз спорадична. Захворювання реєструється упродовж всього року, рідше - влітку. Імунітет після перенесеної первинної інфекції міцний, але нестерильний, повторні випадки не спостерігаються [6].

Епідеміологія ЦМВІ. Джерело збудника інфекції є люди, які хворі на різні форми ЦМВІ та вірусоносії. Вірус виявляють в слині, сечі, спермі, вагінальному вмісті, в молоці годуючих матерів, амніотичній та сльозній рідинах, при активній інфекції - в крові. Шляхи зараження різноманітні: трансплацентарний, перинатальний, контактний, статевий, повітрянокраплинний, при вигодовуванні груддю, при трансплантації органів. Сприйнятливість до захворювання висока, клінічні форми хвороби розвиваються при інфікуванні плоду та у осіб страждаючих імунодефіцитами, зокрема ВІЛ-інфекцією [7]. Типові клінічні прояви. Уроджена цитомегалія найчастіше розвивається при інфікуванні матері під час вагітності, рідко при загостренні латентної інфекції. Характер уражень плоду визначається терміном інфікування. У ранні терміни вагітності зараження приводить до загибелі плоду, викидня, мертвонародження або народження дитини з вадами розвитку. При пренатальному зараженні дитина народжується з ознаками інфекції у вигляді лихоманки, геморагій на шкірі, жовтяниці, гепатоспленомегалії. При набутій цитомегалії інкубаційний період триває від 15 до 90 днів. При інфікуванні дитини під час пологів або відразу після народження інфекція може протікати латентно або у вигляді локалізованої форми з ураженням привушних, рідше – слинних залоз. Частіше спостерігають мононуклеозоподібний синдром, який схожий з інфекційним мононуклеозом. Для захворювання характерні лихоманка збільшення лімфатичних вузлів (переважно шийних груп), гіперемія і набряклість мигдаликів, гепатолієнальний синдром, поява в крові атипових мононуклеарів на тлі лейкопенії. Первинне інфікування та реактивація ЦМВІ може протікати з переважним ураженням легенів і розвитком інтерстиціальної пневмонії, а також гепатиту з холестатичним компонентом і ентероколіту. При імунодефіцитах, зокрема при ВІЛ-інфекції, виникають генералізовані форми хвороби з поліорганними ураженнями, з яких найчастіше зустрічаються хоріоретиніт, менінгоенцефаліт, виразкові ураження кишечнику і стравоходу. Перебіг хвороби поступово прогресує [8].

 Інфекційний мононуклеоз поділяють за типом, тяжкістю і перебігом. До типових відносять випадки захворювання, що супроводжуються основними симптомами (збільшенням лімфатичних вузлів, печінки, селезінки, ангіною, наявністю атипових мононуклеарів в крові. До атипових відносять стерті, безсимптомні і вісцеральні форми хвороби. Типові форми за важкістю поділяються на легкі, середньоважкі і важкі [9].

Показниками важкості є вираження загальної інтоксикації, ступінь збільшення лімфатичних вузлів, характер ураження рото- і носоглотки, ступінь збільшення печінки і селезінки, кількість атипових мононуклеарів у периферичній крові. Атипові форми завжди розцінюються як легкі, а вісцеральні - завжди як важкі [10].

Перебіг інфекційного мононуклеозу може бути гладким, неускладненим, ускладненим і затяжним. Стерта форма - це найлегше захворювання, яке характеризується слабко вираженими основними симптомами, або має перебіг під маскою гострого респіраторного захворювання. Діагностується в епідемічних осередках при ретельному обстеженні.

Безсимптомна (субклінічна) форма характеризується відсутністю клінічних проявів хвороби. Діагностика цієї форми базується тільки на результатах гематологічних, серологічних досліджень і епідеміологічних даних. Вісцеральна форма виявляється рідко і тому теж належить до атипових. Це дуже важка форма хвороби і нерідко закінчується летально. При ній часто має місце ураження серцево-судинної і центральної нервової систем, нирок, печінки, наднирників й інших життєво важливих органів [11].

За ступінню важкості.

Легка форма характеризується слабким проявом або відсутністю загальної інтоксикації. Температура тіла не перевищує 38°С, лімфатичні вузли збільшені незначно. Ураження носоглотки виявляється злегка утрудненим диханням через ніс. У ротоглотці - слабка гіперемія, невелике збільшення піднебінних мигдаликів, нашарування відсутні або мають острівцевий характер. Печінка і селезінка збільшені незначно, виступають з-під реберного краю не більше ніж на 2-3см. Кількість атипових мононуклеарів, як правило, не перевищує 20%. Серед симптомів, що виникають рідко, можуть бути екзантема, кашель, диспептичні розлади.

Середньоважка форма проявляється симптомами загальної інтоксикації, занепокоєння, зниження апетиту, порушення сну. Температура тіла - 38,5-39°С. Значно збільшені лімфатичні вузли, особливо задньо- і передньошийні, але вони не утворюють видимі оком конгломерати. Дихання через ніс різко утруднене, "храп" під час сну. Сильно гіперемійована слизова оболонка в ротоглотці, мигдалики збільшені до розмірів ІІ-ІІІ ступеня, на них великі нашарування. Уражена селезінка значно збільшена, виступає з підребер'я більше ніж на 3 см. Кількість атипових мононуклеарів складає 30-50%. Можуть спостерігатися висип,  біль у животі, блювання.

 Важка форма супроводжується різко вираженими симптомами загальної інтоксикації, іноді виникає повторне блювання. Відзначаються зміни серцево-судинної системи: тахікардія, підвищений артеріальний тиск, приглушення тонів серця, порушення процесів реполяризації на ЕКГ, зниження амплітуди I тону на ФКГ. Третина хворих має геморагічний синдром: петехії на слизовій оболонці порожнини рота і ротоглотки, петехіальний висип на шкірі, носові кровотечі. Температура тіла висока, у більшості хворих до 40°С і вище. Лімфатичні вузли різко збільшені, конгломерати лімфовузлів змінюють конфігурацію шиї. Навколо збільшених лімфовузлів відзначається пастозність шийної клітковини. Дихання через ніс цілком виключається, "храп", рот напіввідкритий, обличчя одутле, повіки пастозні. Слизова оболонка ротоглотки гіперемійована; піднебінні мигдалики стикаються по середній лінії, на них - суцільні нашарування (несправжньо-плівчаста ангіна). З носоглотки можуть спускатися в ротоглотку плівчасті нашарування. Печінка і селезінка різко збільшені, виступають з-під реберного краю на 4-5 см і більше, іноді чутливі при пальпації. Часто хворі скаржаться на біль у животі. У ряді випадків спостерігається жовтяниця. Кількість атипових мононуклеарів може складати 50% і більше [12].

1.3 Діагностика інфекційного мононуклеозу

Висока частота інфікування та поліморфізм клінічних проявів герпесвірусних інфекцій (вірусом простого герпесу - ВПГ 1 та 2 типів, ЦМВ, вірусом Епштейна-Барр, вірусом герпесу 6-го типу) у дітей із зростаючою тенденцією цих захворювань до перебігу в стертій, та субклінічній формах визначають труднощі сучасної діагностики у більшості пацієнтів, та диктує необхідність вдосконалення діагностики цих інфекцій з уточненням фази інфекційного процесу. Деякі труднощі сучасної діагностики інфекційного мононуклеозу, викликані поліморфізмом клінічних проявів захворювання, можуть призводити до діагностичних помилок на догоспітальному етапі, особливо у дітей раннього віку. Разом з тим, все частіше відмічається наявність мікст-інфекції [12]. Створення асоціацій збудників змінює клінічну картину та перебіг захворювання, що очікувано призводить до труднощів в діагностиці, визначаючих тактику лікування та результат захворювання. Основними методами лабораторної діагностики ІМ є: загальноклінічні, інструментальні, мікроскопічні, вірусологічні, молекулярногенетичні та імунохімічні (серологічні). Використовують загальний аналіз крові (визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, ретикулоцитів, підрахунок лейкоцитарної формули, визначення концентрації гемоглобіну, ШОЕ, обчислення кольорового показника та гематокриту (Ht), з підрахунком атипових мононуклеарів ), загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням функції печінки, кал на кишкову групу. Вивчення кількісних показників білої крові у хворих на ІМ в гострий період захворювання дозволяє виявити підвищення (порівняно з нормою) загальної кількості лейкоцитів, абсолютного числа лімфоцитів і атипових мононуклеарів [13]. У хворих ЦМВ інфекцією, ураженні вірусом клітини (гігантські клітини з великим ядром – «совині очі») легко десквамуються у просвіт протоків уражених залозистих органів та можуть легко виявлятись в осадах сечі, слини, ліквору, шлункових промивних вод, цервікального слизу, та інших секретах та екскретах, слід вважати надійним та доступним методом пожиттєвої діагностики вродженої та набутої ЦМВ-інфекції [14]. Серед інструментальних методів дослідження використовують УЗД органів черевної порожнини, рентгенографією легень та придаткових пазух носа та легень, ЕКГ, ЕхоКГ. Для скринінгового виявлення гострого захворювання на інфекційний мононуклеоз викликаний вірусом Епштейн – Барр, можливе визначення гетерофільних антитіл, але його чутливість складає лише 75% на протязі першого тижня хвороби та в подальшому може зростати до 85% Матеріалом для ПЛР служать кров, ліквор, слина, мазки зі слизової ротоглотки, біоптати органів та ін. Чутливість ПЛР при ВЕБ інфекції (70- 75%) нижче, ніж при інших герпесвірусних інфекціях (95-100%). Це пов'язано з появою ВЕБ в біологічних рідинах лише при імуноопосередкованному лізисі інфікованих В-лімфоцитів [15]. Найбільш поширеним методом діагностики герпесвірусів є метод імуноферментного аналізу (ІФА). Серологічна діагностика включає виявлення в сироватці крові методом ІФА IgM та IgG-антитіл кількісним методом до ВЕБ та ЦМВ. Вірус Епштейна-Барра має декілько антигенів VCA (вірус капсидний антиген), EA (ранній антиген) та NА (нуклеарний антиген). За допомогою імуноферментного аналізу визначають антитіла (АТ) до антигенів ВЕБ (IgM до VCA, IgM до EA та IgG до Na), що дозволяє здійснити лабораторну діагностику ВЕБ і визначити період інфекційного процесу. Антитіла класу IgM до VCA з'являються одночасно з клінікою гострої Епштейн-Барр вірусної інфекції (ГЕБВІ), зберігаються протягом 2-3 міс, повторно синтезуються при реактивації ВЕБ. Тривала персистенція високих титрів цих антитіл характерна для хронічної Епштейн-Барр вірусної інфекції (ХЕБВІ), ВЕБ-індукованих пухлин, аутоімунних захворювань. Антитіла класу IgG до EA досягають високого титру на 3-4-й тижні ГЕБВІ, зникають через 2-6 міс. Вони з'являються при реактивації, відсутні при атиповій формі ВЕБ. Високі титри антитіл даного класу виявляють при ХЕБВІ, ВЕБ-індукованих онкологічних та аутоімунних захворюваннях [16]. Антитіла класу IgG до EBNA з'являються через 1-6 міс після первинної інфекції. Потім їх титр зменшується і зберігається протягом усього життя. Велике значення має дослідження авідності АТ класу IgG (міцності зв'язування антигену з АТ). При первинній інфекції спочатку синтезуються антитіла з низькою авідності (індекс авідності (ІА) менше 30%). Для пізньої стадії первинної інфекції характерні антитіла із середньою авідності (ІА - 30- 49%). Високоавідні антитіла утворюються через 1-7 міс після інфікування ВЕБ. Серологічними маркерами активної фази ВЕБ є АТ IgM до VCA та антитіл IgG до EA, низька і середня авідність АТ IgG до маркерів неактивної фази, АТ IgG до EBNA. При виборі найбільш значущих лабораторних показників для виявлення інфекції у дітей раннього віку, необхідно брати до уваги, що на інфекційний агент діти першого року життя відповідають переважно продукцією IgM. Вміст сироваткового IgM у дітей досягає таких значень як у дорослих лише до 3-5 років [17]. Антитіла класу IgG у дітей перших місяців життя представлені материнськими імуноглобулінами. Рівні IgG1 та IgG3 досягають значень дорослих до 8-ми років, а IgG2 та IgG4 – до 10-12 років. Встановлено, що у інфікованих ВЕБ дітей у віці до 4-х років рівень специфічних VCA-AT у сироватці крові в 2-4 рази нижче, ніж у дорослих хворих . У дітей до 3-х місячного віку за даними Кравченко Л. В. специфічний IgM методом ІФА може не виявлятись, навіть при клінічно вираженій інфекції. На перший план в діагностиці інфекцій у дітей раннього віку виходять методи виявлення антигену та ДНК збудника в різних середовищах організму. Вирішальне значення для підтвердження діагноза ЦМВ має виявлення в крові у хворих специфічних антитіл класу IgM до цитомегаловірусу (антиЦМВ IgM). В якості діагностичних критеріїв ІМ з активним перебігом є доцільною оцінка наявності антигенів («ранніх білків») або ДНК герпесвірусів, а також специфічних IgM та IgA [18].

1.4 Клінічна картина захворювання

Типові клінічні прояви ВЕБ. Інкубаційний період від 5 до 43 днів. У дітей початок хвороби гострий, у дорослих може бути підгострим і поступовим. Прийнято виділяти типовий і атиповий перебіг інфекційного мононуклеозу [19].

 По тяжкості виділяють легкий і середньотяжкий перебіг, важкі форми хвороби зустрічаються рідко. За течією виділяють гострі, затяжні і хронічні форми. У типових випадках для інфекційного мононуклеозу характерні: лихоманка, поліаденопатія, збільшення печінки і селезінки, фарингіт, тонзиліт, типові зміни картини крові. При гострому початку хвороби першим симптомом є підвищення температури тіла до 38-39°С, який супроводжується помірним загальним нездужанням, помірними катаральними явищами, пізніше приєднуються болі в горлі, збільшуються лімфатичні вузли і до кінця тижня виявляються всі характерні симптоми. При поступовому початку хвороби збільшуються і стають чутливими лімфатичні вузли, спостерігається субфiбрилітет, нездужання, через декілька днів з'являються болі в горлі, підвищується температура тіла. Залежно від тяжкості перебігу хвороби лихоманка триває від 3-4 днів до 2-3 тижнів і більше, нерідко зберігається тривалий субфiбрилітет [20].

Типовим є симетричне збільшення задньошийних, передньошийних, підщелепних й аксилярних лімфатичних вузлів. Інші групи лімфатичних вузлів збільшуються пізніше і не так значно. Розміри лімфатичних вузлів варіюють від 1-2 до 3-5 см. Вузли безболісні або помірно хворобливі, щільнувато-еластичної консистенції, не спаяні між собою і з навколишніми тканинами. Вони ніколи не нагноюються. Через 2-3 тижні розміри вузлів зменшуються, вони ущільнюються, можуть залишатися збільшеними до 2-3 міс і більш. Збільшення розмірів печінки і селезінки є характерним для інфекційного мононуклеозу. Печінка збільшується з перших днів хвороби, максимально - на 2-му тижні. Розміри печінки нормалізуються через 3-5 тижні. Крім збільшення печінки, можливі нудота, погіршення апетиту, потемніння сечі і поява жовтяничності склер і шкіри. Як правило, жовтяниця короткочасна і спостерігається у розпалі хвороби. Вона супроводжується підвищенням кількості прямого (зв'язаного) білірубіну і активності трансфераз, що свідчить про наявність гепатиту. Можливий розвиток гіперферментемії при відсутності жовтяниці. Селезінка також збільшується в перші дні хвороби, але розміри її скорочуються раніше, ніж печінки на 3-4-му тижні [21].

 Розвиток тонзиліту — типовий прояв хвороби. Мигдалики помірно гіперемовані, набряклі. У розпалі хвороби можливий розвиток лакунарної або фолікулярної ангіни, рідко некротичної або фібринозної. Нальоти зберігаються протягом 3-7 діб. До процесу залучається все лімфоглоткове кільце, що супроводжується гнусавістю голосу, закладеністю носу, набряклістю [22].

У 25% хворих на 7-10-й день захворювання з'являється плямистопапульозний висип. Зміни у загальному аналізі крові часто мають вирішальне діагностичне значення. З перших днів хвороби визначається помірний лейкоцитоз (12-20 - 109/л), лімфомоноцитоз, нейтропенія, зсув лейкоцитарної формули вліво. Через декілька днів з'являються атипові мононуклеари - з круглим, як у лімфоцита ядром і широкою, як у моноцита, базофільною цитоплазмою. Їх виявляють впродовж 2-3 тижнів, їх кількість інколи досягає 30-40 % і більш. Часто в крові виявляють плазматичні клітини, ШОЕ може збільшуватися до 20-30 мм/год [23].

Розвиток ускладнень малохарактерний для мононуклеозу, але саме вони є причиною рідкісних летальних наслідків. В аутоімунних процесах можливий розвиток гемолізу, тромбоцитопенічної пурпури, ЦНС (менінгіт, енцефаліт, синдром Гійєна—Барре та ін.). Спостерігаються також пневмонія, міокардит, розрив селезінки, асфіксія [24].

Типові клінічні прояви ЦМВІ. Розрізняють уроджену і набуту ЦМВІ. Уроджена цитомегалія найчастіше розвивається при інфікуванні матері під час вагітності, рідко при загостренні латентної інфекції. Характер уражень плоду визначається терміном інфікування. У ранні терміни вагітності зараження приводить до загибелі плоду, викидня, мертвонародження або народження дитини з вадами розвитку [25].

 При пренатальному зараженні дитина народжується з ознаками інфекції у вигляді лихоманки, геморагій на шкірі, жовтяниці, гепатоспленомегалії. При набутій цитомегалії інкубаційний період триває від 15 до 90 днів. При інфікуванні дитини під час пологів або відразу після народження інфекція може протікати латентно або у вигляді локалізованої форми з ураженням привушних, рідше - слинних залоз. Частіше спостерігають мононуклеозоподібний синдром, який схожий з інфекційним мононуклеозом. Для захворювання характерні лихоманка збільшення лімфатичних вузлів (переважно шийних груп), гіперемія і набряклість мигдаликів, гепатолієнальний синдром, поява в крові атипових мононуклеарів на тлі лейкопенії. Первинне інфікування та реактивація ЦМВІ може протікати з переважним ураженням легенів і розвитком інтерстиціальної пневмонії, а також гепатиту з холестатичним компонентом і ентероколіту [26].

 При імунодефіцитах, зокрема при ВІЛ-інфекції, виникають генералізовані форми хвороби з поліорганними ураженнями, з яких найчастіше зустрічаються хоріоретиніт, менінгоенцефаліт, виразкові ураження кишечнику і стравоходу. Перебіг хвороби поступово прогресує [27].

1.5 Профілактика та лікування інфекційного мононуклеозу

Лікування ВЕБ та ЦМВ-інфекції потребує індивідуального, комплексного підходу з урахуванням патогенетичних особливостей захворювання, наявних імунологічних змін, ступеня тяжкості хвороби, віку дитини, клінічних особливостей, тощо. Метою лікування є швидка інволюція симптомів, зниження активності вірусу, попередження несприятливих наслідків захворювання. Принципами терапії даного захворювання є комплексний характер, застосування етіотропних препаратів, безперервність, тривалість та послідовність лікувальних заходів, контроль клініко-лабораторних показників. Але, незважаючи на появу нових противірусних препаратів, проблема лікування інфекції, що спричинена вірусом Епштейна-Барр, залишається актуальною [28].

 Суперечливою є клінічна ефективність багатьох препаратів, недосконалі схеми лікування. На думку багатьох дослідників, хворим не потрібно призначати противірусні препарати. Інші дослідники вважають, що тільки хворим, які мають ефективний тип імунної відповіді, немає необхідності призначати противірусні препарати, їм достатньо симптоматичної терапії [29].

 При тяжких формах ІМ, навіть із ефективним типом імунної відповіді, показані противірусні препарати (ацикловір, валацикловір) або препарати інтерферонів. Враховуючи короткий цикл реплікації герпетичних вірусів і швидкий розвиток цитопатичного ефекту, противірусні препарати слід призначати якомога раніше (з перших годин клінічних проявів інфекційного процесу), адже вони діють на вірус, що реплікується, а не на персистуючий в гангліях у період латенції [30].

Сьогодні для лікування ІМ застосовують наступні противірусні і імуномодулюючі препарати – інозин пранобекс (ізопринозин), аномальні нуклеозиди (вальтрекс, ацикловір), арбідол, препарати ІФН ‒ рекомбіантний ІФН α-2β, віферон, кіпферон, генферон лайт, реаферон-ЄС-ліпінт, інтерферони для в/м введення (реаферон-Є, реальдірон; індуктори ІФН ‒ аміксин, циклоферон, неовір та надмалі дози антитіл до γ-ІФН (анаферон). Перед практичними лікарями завжди стоїть проблема індивідуального вибору препарату для кожного пацієнта. Непродумані рішення у даній області не тільки призводять до неефективного витрачання коштів, а й завдають істотної шкоди пацієнтам [31].

Найбільш дискусійним залишається питання про призначення противірусної терапії хворим із ЕБВІ. На даний час відомий великий перелік препаратів, які є інгібіторами ВЕБ реплікації у культурі клітин. За даними E. Gershburg, J. S. Pagano (2005) усі сучасні «кандидати» для лікування ЕБВІ можуть бути розділені на дві групи: I. Препарати, що пригнічують активність ДНК-полімерази ВЕБ: 1. циклічні аналоги нуклеозидів (ацикловір, ганцикловір, пенцикловір, валацикловір, валганцикловір, фамцикловір); 2. ациклічні аналоги нуклеотидів (цидофовір, адефовір); 3. аналоги пірофосфатів (фоскарнет (фоскавір), фосфоноацетилова кислота); 4. оксо-дигідрохінолін (можливо). II. Різні сполуки, які не інгібують ДНК-полімеразу (механізм вивчається), марібавір, бета-L-5 урацилйододіоксолан, індолокарбазол. Однак проведений мета-аналіз двох рандомізованих контрольованих випробувань за участю 339 хворих ЕБВ ІМ, які отримували ацикловір (Зовіракс), показав неефективність препарату [32].

 Одна з можливих причин ховається у циклі розвитку ВЕБ, при якому ДНК вірусу має лінійну або циркулярну (епісома) структуру і розмножується в ядрі клітини господаря. Активна реплікація вірусу відбувається при продуктивній (літичній) стадії інфекційного процесу (ДНК ВЕБ лінійної форми). При гострій ЕБВІ і активації хронічної ЕБВІ відбувається цитолітичний цикл розвитку вірусу, при якому він запускає експресію власних ранніх антигенів і активує деякі гени клітин макроорганізму, продукти яких беруть участь у реплікації ВЕБ. При латентній ЕБВІ ДНК вірусу має вигляд епісоми (круговий суперспіральний геном), що знаходиться в ядрі. Циркулярний геном ДНК ВЕБ характерний для CD21+ лімфоцитів, у яких навіть при первинному інфікуванні вірусом практично не спостерігається літичної стадії інфекційного процесу, а ДНК відтворюється у вигляді епісоми синхронно з клітинним поділом інфікованих клітин. Загибель уражених ВЕБ лімфоцитів пов'язана не з опосередкованим вірусом цитолізом, а з дією цитотоксичних лімфоцитів.

При призначенні противірусних препаратів при ЕБВ лікар повинен пам’ятати, що їх клінічна ефективність залежить від правильного трактування клінічних проявів хвороби, стадії інфекційного процесу і циклу розвитку вірусу на цій стадії. Однак не менш важливим є і той факт, що більшість симптомів ЕБВІ пов’язані не з прямою цитопатичною дією вірусу в інфікованих тканинах, а з опосередкованою імунопатологічною відповіддю ВЕБ-інфікованих В-лімфоцитів, що циркулюють у крові і знаходяться у клітинах уражених органів. Саме тому аналоги нуклеозидів (ацикловір, ганцикловір та ін.), інгібітори полімерази (фоскарнет), що пригнічують реплікацію ВЕБ і зменшують уміст вірусу в слині (але не санують її повністю) не впливають на тяжкість і тривалість симптомів ЕБВ ІМ. У хворих що мають імунну дисфункцію та імунну недостатність при ІМ, показано застосування в гострому періоді захворювання комбінованої противірусної терапії з одночасним використанням ациклічних нуклеозидних аналогів і препаратів інтерферону. Дослідники вважають, що така терапія направлена на попередження розвитку хронічної форми захворювання і виникнення ВЕБ-асоційованих лімфопроліферативних захворювань і автоімунної патології [33].

 На сьогодні існує досвід застосування в якості етіотропної терапії при ВЕБ-інфекції ганцикловіру. Повідомляють про успішне лікування ганцикловіром хворих, які перенесли трансплантацію печінки, що ускладнилася гепатитом і енцефалітом ВЕБ етіології. L. Barkholt et al. (2005) також встановили формування вірусологічної ремісії при ВЕБ-гепатиті на тлі лікування ганцикловіром у реципієнта трансплантата печінки. Останніми роками широко застосовуються у комплексній терапії ІМ препарати інтерферонів та індукторів інтерферонів. Інтерферони належать до цитокінів, представлені сімейством білків, що володіють противірусною, імуномодулюючою, протипухлинною та іншими видами активності. Крім того, введення інтерферону дозволяє «розвантажити» уражені клітини і тому компенсувати їх нездатність до продукції власного інтерферону в необхідних кількостях [34].

 Важливою перевагою препаратів інтерферону є їх здатність впливати на імунну систему при застосуванні в невисоких терапевтичних дозах. Крім того, вони добре поєднуються з іншими лікарськими засобами, у тому числі з антибіотиками, мають мінімальний ризик небажаних ефектів при ректальному введенні і можуть призначатися дітям будь-якого віку. Однак підхід до проведення противірусної та імуномодулюючої терапії ІМ у хворих повинен бути диференційованим і залежати, перш за все, від тяжкості захворювання. На думку деяких авторів, при легких формах ІМ у хворих підвищене вироблення власного прозапального цитокіну - a-інтерферону, достатнє для блокади репродукції вірусу, тому етіотропна терапія у даному випадку не показана. При середньотяжких і тяжких формах, що супроводжуються значним вірусним навантаженням, синтез інтерферонів в організмі хворих знижується, що призводить до порушення клітинних механізмів противірусного захисту, у зв'язку з чим зростає ризик переходу ВЕБ-інфекції у хронічну форму [35].

 У таких випадках уже в гострому періоді ІМ виправдане призначення препаратів інтерферону. У роботах російських вчених доведено терапевтичну ефективність застосування при ІМ віферону, генферону, інтерферону альфа-2β (реаферонЄС-ліпінт) вважають, що включення рекомбінантного інтерферону α-2β у комплексну терапію ІМ призводить до швидкого зменшення клінічних проявів, нормалізації показників крові, скорочення середньої тривалості перебування у стаціонарі і має імунокорегуючий ефект. Застосування рекомбінантного інтерферону α2β безпечно і не викликає побічних реакцій. Рекомбінантний інтерферон α-2β у формі ректальних супозиторіїв може бути рекомендований для лікування дітей, хворих на ІМ. В Україні встановили, що рекомбінантний ІФН 25 альфа-2b у вигляді ректальної форми (лаферобіон) є ефективним засобом при лікуванні ІМ Епштейна-Барр вірусної етіології в дітей. Препарат має високу та помірну клінічну ефективність і володіє противірусною активністю при ЕБВІ в дітей. Перевагами застосування препаратів інтерферону в лікуванні ІМ є:

• противірусна активність по відношенню до всіх герпес-вірусів;

• відсутність формування резистентних штамів вірусів;

• патогенетичний механізм дії, а саме вони заповнюють дефіцит власних інтерферонів, підсилюють цитотоксичність макрофагів і лімфоцитів, так як при ІМ розвиваються імунодефіцитні стани;

• можливість їх застосовувати для комбінованої терапії.

Інша група препаратів, а саме індуктори інтерферону є найбільш "строкатим" сімейством високо- і низькомолекулярних природних і синтетичних сполук. Індуктори інтерферону не володіють антигенністю, а синтез ендогенних інтерферонів при їх призначенні, збалансований, що знижує ймовірність розвитку побічних ефектів. У дитячій практиці широко застосовується такий лікарський засіб як циклоферон (метилглюкамін акрідонацетат) [36].

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об’єкт дослідження та матеріали досліджень

Обстежено 20 осіб хворих на інфекційний мононуклеоз віком 18-22 роки, які перебували на лікування у стаціонарі Обласної інфекційної клінічної лікарні у період 01.01.2019 р. – 16.02.2019 р.

Матеріалом для дослідження була кров 20 чоловіків до та після лікування

Під нашим спостереженням перебувало 20 хворих на інфекційний мононуклеоз у віці від 18 до 22 років, що проходили стаціонарне лікування в Запорізьській обласній клінічній інфекційної лікарні. Верифікацію збудника здійснювали за допомогою молекулярно-генетичного (ПЛР) методу дослідження. Також всім хворим проводилося комплексне обстеження, яке включало в себе загальноклінічні (збір анамнезу, огляд, пальпацію, перкусію, аускультацію) і лабораторно-інструментальні методи: загальні аналізи крові та сечі, біохімічні тести (АЛТ, АСТ, коефіцієнт де Рітіса, тимолової проби), УЗД органів черевної порожнини.

Загальний аналіз периферичної крові проводився в клінічній лабораторії з використанням автоматичного гематологічного аналізатора «МЕК-6400». Він включав в себе визначення кількості еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, лейкоцитів (з підрахунком лейкоцитарної формули), ШОЕ, тромбоцитів. На додаток до результатів, отриманих за допомогою автоматичного лічильника, проводилось традиційне забарвлення мазків з підрахунком формули «білої» крові на склі.

З метою визначення ступеня інтоксикації і вираженості гнійно-запального процесу в ротоглотці при інфекційному мононуклеозі у дітей виробляли розрахунок лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ). Визначення ЛІІ мало важливе значення як для контролю за лікуванням, так і для прогнозу захворювання

2.2 Визначення швидкості осідання еритроцитів методом Панченкова

Техніка визначення ШОЕ. У клінічній практиці є макро- і мікрометоди визначення ШОЕ. Мікрометод у модифікації Панченкова найчастіше застосовують у клінічній лабораторній практиці [37].

Принцип методу. Кров, змішана з розчином натрій цитрату, не зсідається при стоянні, а розділяється на два шари: верхній – плазма, нижній – формені елементи крові. Залежно від зміни фізичних і хімічних властивостей крові осідання еритроцитів і розділення на шари відбувається з різною швидкістю.

Обладнання. Вата; скарифікатори; скло з лункою; аглютинаційні (відалевські) пробірки; апарат Панченкова, який складається зі штативу з гніздами і затискачами для спеціальних капілярних піпеток з просвітом каналу в 1 мм; капілярні піпетки; годинник; рукавички. На піпетках нанесена міліметрова шкала довжиною 10 см. Верхня поділка шкали позначена “О” і буквою “К” (кров). Біля поділки 50 є буква “Р” (реактив). Отвори кінців капілярних піпеток, що вставлені у прилад, герметично закривають гумовими прокладками або корками і кров з піпеток не виливається. Капілярні піпетки і пробірки повинні бути добре вимиті і висушені.

Реактиви

1. Етиловий спирт – 70 º розчин.

2. Натрій цитрат – профільтрований 5 % розчин тризаміщеного натрій цитрату (С6Н5Nа3O7 × 5Н2О). Кисла сіль цитрату натрію непридатна. Розчин тризаміщеної солі повинен мати нейтральну або слабколужну реакцію (контролюють лакмусовим папірцем). Цей розчин нестійкий, тому готувати його у великих кількостях немає потреби. При помутнінні його потрібно замінити свіжим.

Правила визначення ШОЕ. При постановці ШОЕ потрібно дотримуватися таких правил:

- брати кров натще;

- прокол пальця робити на все вістря скарифікатора (тоді кров вільно виходить з рани);

- перевіряти придатність реактивів, використовувати чисті, сухі і стерильні капіляри;

- дотримуватися правильного співвідношення реактиву і крові (1:4);

- старанно перемішувати реактив з кров’ю;

- заповнювати капіляр без пухирців повітря;

- ставити капіляри у штатив Панченкова строго вертикально;

- проводити визначення при температурі 18−22 ºС;

- не переміщати штатив з кров’ю протягом визначення.

Хід роботи. Проколюють шкіру пальця. Першу краплю крові знімають. Промивають капілярну піпетку 5 % розчином натрій цитрату, потім набирають цей розчин до позначки “Р” і видувають його на скло з лункою. Тим самим капіляром з пальця набирають кров: якщо на капілярі 25 поділок, то набирають 1 капіляр крові, а якщо 50 поділок – два капіляри крові до позначки “К” і спускають її два рази у скло з лункою з натрій цитратом. Отримане співвідношення між об’ємами реактиву і кров’ю повинно дорівнювати 1:4. Добре перемішують, набирають суміш у капіляр до позначки “О”. Ставлять в апарат Панченкова. Відразу після встановлення капіляра в штатив відмітити час постановки, записати номер і прізвище донора крові, а також час, коли знімати показник [38].

Через 1 год визначають величину ШОЕ за висотою стовпчика плазми крові над еритроцитами, що осіли. Відзначивши поділку на капілярній піпетці, записують ШОЕ, яку вимірюють у міліметрах за годину. Записують результат і пересвідчують в тому, що кров не згорнулася. Для цього виймають капіляр із штатива: якщо кров витікає з нього вільно, це означає, що визначення проведене правильно [39].

2.3 Визначення наявності IgM IgG до ЦМВ та ВЕБ методом ІФА

Імуноферментний аналіз (ІФА) - це метод лабораторної діагностики, заснований на реакції «антиген-антитіло», який дозволяє виявити речовини білкової природи (в тому числі ферменти, віруси, фрагменти бактерій і інші компоненти біологічних рідин). Щоб зрозуміти, як влаштований імуноферментний аналіз, спробуємо розібратися в суті реакції «антиген-антитіло». Антиген - це чужорідна для організму молекула, як правило, білкового походження, яка може потрапити в тіло людини разом з інфекційним агентом. Частинки чужої крові (якщо вона не збігається з нашою по групі) також є антигенами. В організмі антигени здатні викликати імунну реакцію, спрямовану на захист цілісності внутрішнього середовища від чужорідних речовин. Тому наше тіло синтезує особливі речовини - антитіла (імуноглобуліни), здатні за принципом «ключ до замка» з'єднуватися з антигенами, пов'язуючи їх в імунний комплекс (цей процес якраз називається реакцією «антиген-антитіло»). Такі імунні комплекси легше розпізнаються і знищуються клітинами імунітету. Існує кілька різновидів антитіл, кожна з яких вступає в дію на певному етапі імунної відповіді. Так, першими у відповідь на проникнення антигену в організм синтезуються імуноглобуліни класу М (IgM). Вміст цих антитіл найбільш високий в перші дні інфекційного процесу. Слідом за ними імунна система викидає в кров імуноглобуліни класу G (IgG), які допомагають знищувати антигени до повної перемоги над інфекцією, а також продовжують циркулювати по судинах в подальшому, забезпечуючи імунітет до повторного зараження. На цьому явищі заснована вакцинація: завдяки щепленням, що містить ослаблені антигени мікробів і вірусів, в нашій крові з'являється велика кількість IgG, які при контакті з реальною загрозою швидко пригнічують інфекцію - до того, як вона завдасть шкоди здоров'ю. Також існують імуноглобуліни класу А (вони у великій кількості містяться в слизових оболонках, захищаючи «підступи» до організму), Е (борються з паразитарними інфекціями) та інші. У лабораторній діагностиці об'єктами інтересу найчастіше є IgM, IgG і IgA: по їх концентрації можна оцінити, на якій стадії знаходиться інфекційний процес, а також дізнатися, чи хворів коли-небудь людина тим чи іншим недугом (наприклад, краснухою або вітряною віспою) [40].

Реакцію «антиген-антитіло» можна відтворити в лабораторних умовах: використовувати вже готові антитіла або антигени, щоб визначити, чи є в досліджуваному зразку відповідне їм з'єднання.

Для початку необхідно отримати зразок біологічної рідини - зазвичай, це сироватка крові. Лабораторія використовує пластикові планшети з лунками, в яких вже містяться очищені антигени передбачуваного збудника (або - антитіла, в разі якщо завданням є пошук антигену). Зразки вносяться в лунки, де відбувається - або не відбувається - утворення імунних комплексів. Якщо «зустріч» відбулася, особливий барвник вступає в ферментну реакцію з об'єднаною молекулою, що дозволяє за допомогою інструментальної оцінки оптичної щільності зробити висновок про результати аналізу. ІФА буває якісним і кількісним. У першому випадку мається на увазі однозначну відповідь: шукане речовина або знайдено, або, не знайдено в зразку. У випадку з кількісним аналізом більш складна ланцюг реакцій дає можливість оцінити концентрацію антитіл в крові людини, що в порівнянні з результатами попередніх тестів дасть відповідь на питання про те, як розвивається інфекційний процес [41].

2.4 Підрахунок кількості лейкоцитів в камері Горяєва

Підрахунок лейкоцитів у камері Горяєва – це один із способів визначення їх кількості в крові пацієнта. Число лейкоцитів залежить від безлічі факторів, до яких слід віднести швидкість утворення, виділення з кісткового мозку, знищення. На всі перелічені процеси мають безпосередній вплив фізіологічні фактори. Тому постійна зміна числа лейкоцитів у здорової людини можлива. Особливо це видно, якщо порівнювати результати ранкових і вечірніх аналізів [42].

Методика підрахунку лейкоцитів у камері Горяєва

Даний пробірковий метод складається з наступних етапів:

1. Пробірка заповнюється оцтовою кислотою з тіазиновим барвником на 0,4 мл З допомогою капілярної піпетки береться 20 мкл свіжої крові і видувається в цю ж пробірку. Отримана суміш ретельно змішується.

2.Тонка скляна пластинка, яка перебуває в камері, ретельно витирається, після чого утворюються райдужні розводи.

3.Далі береться крапля отриманого розчину з крові з оцтовою кислотою і підноситься до краю пластинки.

4.Коли камера буде заповнена, її не турбують протягом однієї хвилини, щоб білі клітини крові почали осідати.

5.При малому збільшенні проводиться підрахунок лейкоцитів.

Щоб отримати правильні результати, використовують спеціальну формулу для підрахунку кількості лейкоцитів в 1 мкл крові. Нормою вважається показник від 4 до 9 на 10 л. Якщо вийшов результат, що перевищує цю позначку, то пацієнту ставиться діагноз — лейкоцитоз. Якщо спостерігається зниження – лейкопенія. Але це в теорії, на ділі потрібно дивитися і на інші показники, щоб точно визначити захворювання [43].

Для підрахунку лейкоцитів використовують три види формул (2.1, 2.2 і 2.3).

Для 64 порожніх квадратів

 N = m x 4000 x 20/(64 x 16) = m x 78.13 ≈ m x 78 (2.1)

Для 169 порожніх квадратів

 N = m x 4000 x 20 / (169 x 16) ≈ m x 29.6 (2.2)

Для 100 порожніх квадратів

 N = m x 4000 x 20 / (100 x 16) ≈ m x 50 (2.3)

Камера Горяєва – це прилад, який може найбільш точно підрахувати число лейкоцитів, а також інших подібних частинок. До її складу входить спеціальне товсте скло з прямокутної камерою. На ній розташована мікроскопічна сітка і тоненьке оптичне скло. Цей апарат розробляв відомий професор Горяєв Микола Костянтинович, який працював у Казанському університеті. Його специфічна сітка давала найбільш точні результати, ніж камери інших відомих вчених. Що стосується обслуговування камери, то тут теж існують свої нюанси. В перервах від роботи камера Горяєва повинна знаходитися в сухій зоні [44].

При різних патологічних станах дуже часто виявляється збільшенням або зменшенням окремих видів лейкоцитів. Так, збільшення позначається як нейтрофільоз (нейтрофілія), еозинофілія, базофілія, лімфоцитоз, моноцитоз; зменшення – нейтропенія, еозинопенія, лімфоцитопенія, моноцитопенія. Це виявляється при підрахуванні лейкоцитарної формули (лейкограми).

Лейкоцитарна формула – це процентне співвідношення різних видів лейкоцитів. Аналіз лейкоформули є цінним додатковим методом клінічного дослідження. Для цього необхідно знання морфології клітин крові [45].

Аналіз лейкограми - важливий додатковий метод клінічних досліджень. (Таблиця 2.1)

2.5 Підрахунок лейкоцитарної формули

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показники** | **Межі коливань** | **Метод дослідження** |
| **1** | **2** | **3** |
| Гемоглобін | чоловіки не менше 130 Г/лжінки не менше 120 Г/л | Колориметричнийкупрумсульфатний |
| Гематокрит | чоловіки 0,40-0,48 лжінки 0,38-0,42 л | Центрифужний |
| Кількість еритроцитів | чоловіки (4,0-5,0) х 10 в ступ. 12/лжінки (3,8-4,7) х 10 в ступ. 12/л | Підрахунок на автоматичному лічильнику або у камері Горяєва |
| ШОЕ | чоловіки 2-10 мм/год, жінки 2-15 мм/год | Мікрометод Панченкова |
| Кількість тромбоцитів | (150-320) х 10 в ступ. 9/л | Підрахунок у камері Горяєва, підрахунок у фарбованому мазку крові, підрахунок на автоматичному лічильнику |

 Таблиця 2.1 − Норми показників крові

Продовження таблиці 2.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 |
| Кількість лейкоцитів | (4-9) х 10 в ступ. 9/л | Підрахунок на автоматичному лічильнику або у камері Горяєва |
| Лейкоцитарна формула:нейтрофілисегментоядернінейтрофілибазофілиеозинофілимоноцитилімфоцити | 1-6%47-72%0-1%0,5-5%3-10%25-38% | Підрахунок у фарбованому мазку |

Зменшення або збільшення кількості окремих видів лейкоцитів може бути відносним або абсолютним.Не завжди процентне збільшення (зменшення) відповідає дійсному збільшенню (зменшенню) їх кількості.Вміст окремих видів лейкоцитів в 1 л крові називається їх абсолютною кількістю. Для цього необхідно знати кількість лейкоцитів в 1л крові і їх процентне співвідношення

Наприклад: кількість лейкоцитів в 1л крові – 4,0∙109∕л, відносна кількість лімфоцитів (50%). Абсолютна кількість лімфоцитів (х) в 1 л крові становить:

4,0∙109∕л – 100%

х –50%

х = = 2,0∙109∕л

Відносна кількість лімфоцитів (50%) – підвищена. Абсолютна кількість лімфоцитів (2,0∙109∕л) – в межах норми. Тобто, у цьому разі можна говорити про відносний лімфоцитоз. Якщо підвищена (знижена) відносна кількість окремих видів лейкоцитів, а абсолютна кількість в нормі, то це відносне підвищення (зниження) окремих видів лейкоцитів [46].

Якщо ж разом з відносним збільшенням (зменшенням) окремих видів лейкоцитів спостерігається й абсолютне збільшення (зменшення) їхньої кількості, говоримо про абсолютне збільшення (зменшення) окремих видів лейкоцитів.

Аналіз лейкограми - важливий додатковий метод клінічних досліджень.

Нейтрофільоз – збільшення кількості нейтрофілів. Переважно нейтрофільоз є абсолютним, оскільки пов'язаний зі збільшенням загальної кількості лейкоцитів (лейкоцитозом). Абсолютний нейтрофільоз і лейкоцитоз з незначним зсувом вліво вказує на легку форму перебігу інфекційного або гнійно-запального процесу. Виражений нейтрофільоз з великим лейкоцитозом і значним зсувом вліво (до мієлоцитів і метамієлоцитів) спостерігається у разі тяжкого перебігу інфекційного процесу за умови збереження на достатньо високому рівні опірності організму. Нейтрофільоз при лейкопенії показник тяжкого перебігу інфекційного процесу та зниженого імунітету. Важливим критерієм, що визначає тяжкість інфекції та прогноз захворювання, є якість нейтрофільного зсуву лейкограми. Виражений зсув вліво спостерігається у разі тяжкого перебігу інфекційних або гнійно-септичних захворювань. Зсув лейкограми вправо при інфекційних і запальних процесах, як правило, вказує на сприятливий перебіг захворювання.

Нейтропенія – зменшення кількості нейтрофілів, ознака пригнічення функції кісткового мозку. Спостерігається при деяких бактеріальних (черевний тиф, бруцельоз), вірусних інфекціях, рикетсіозах, малярії, при хронічних інфекціях, при інтоксикаціях медичними препаратами, при агранулоцитозі, при дії на організм іонізуючої радіації, при кахексії. Відносна нейтропенія характерна для хронічного лімфолейкозу.

Еозинофілія - збільшення кількості еозинофілів. Спостерігається при алергічних захворюваннях, шкірних, паразитарних інвазіях, при деяких захворюваннях системи крові (хронічний мієлолейкоз, еритремія, лімфогранулематоз, стан після спленектомії). Незначна еозинофілія може спостерігається при під час одужання після інфекційних і запальних процесів.

Еозинопенія - зменшення кількості еозинофілів аж до їх повного зникнення з крові. Характерна для більшості інфекційних захворювань. Якщо еозинопенія спостерігається на тлі нейтрофільної реакції (лейкоцитоз і зсув вліво), то це відповідає прогресуванню інфекційного процесу, але не є несприятливою прогностичною ознакою. Еозинопенія з одночасною лейкопенією при інфекційних захворюваннях вважається несприятливою ознакою.

Базофілія - збільшення кількості базофілів у крові. Спостерігається при алергічних захворюваннях, шкірних захворюваннях, захворюваннях системи крові (хронічний мієлолейкоз, еритремія, лімфогранулематоз, стан після спленектомії).

Лімфоцитоз - збільшення кількості лімфоцитів у крові. Частіше буває відносним і спостерігається при інфекційних процесах, що супроводжуються нейтропенією: черевний тиф, бруцельоз, малярія, грип, а також при апластичній анемії, при туберкульозі, при хронічних інфекціях. Абсолютний лімфоцитоз (на фоні лейкоцитозу) спостерігається при деяких запальних і інфекційних захворюваннях у дітей: кір, краснуха, вітряна віспа, а також при хронічному лімфолейкозі, інфекційному мононуклеозі.

Лімфоцитопенія - зменшення кількості лімфоцитів у крові. Частіше лімфоцитопенія буває відносною (на фоні нейтрофільозу та лейкоцитозу), тобто спостерігається при всіх тих станах, коли в лейкоформулі збільшується кількість нейтрофілів: гострі інфекції, пневмонія, пухлини, уремія тощо.

Абсолютна лімфоцитопенія спостерігається при хронічних захворюваннях печінки, особливо цирозі печінки, променевій хворобі, лімфогранулематозі.

Моноцитоз - збільшення кількості моноцитів у крові. Спостерігається при хронічних інфекціях: туберкульозі, септичному ендокардиті, бруцельозі, рикетсіозах. При злоякісних пухлинах, захворюваннях системи крові (інфекційний мононуклеоз, агранулоцитоз при одужанні, моноцитарний лейкоз, лімфогранулематоз).

Моноцитопенія - зменшення кількості моноцитів у крові, свідчить про недостатні захисні властивості організму. Спостерігається при септичних захворюваннях, тяжких формах черевного тифу, при апластичній анемії [47].

2.6 Визначення АЛТ кинетичним методом

Принцип методу: Аланінамінотрансфераза (ALT / GPT) каталізує перенесення аміногрупи від аланіну до 2-оксоглютарату, утворюючи піруват і глютамат. Активність ALT визначається за швидкістю зменшення NADH (Никотинамиддинуклеотид), оптична щільність якого вимірюється при 340 нм. Метод рекомендований IFCC.

Аланін + 2 оксоглутарат АЛТ Піруват + Глутамат

Піруват + NADH H+ ЛДГ  Лактат NAD +

Діагностичні характеристики: Аланінамінотрансфераза каталізує освіту глютамінової кислоти з 2-оксоглютарата за допомогою перенесення аміногрупи. АЛТ зазвичай присутній в різних тканинах, але в найвищій концентрації визначається в печінці та нирках. Сироваткові концентрації АЛТ підвищені при гепатиті і інших захворюваннях печінки, пов'язаних з некрозом: інфекційному мононуклеозі, холестазі, цирозі, метастатичній

карциномі печінки, алкогольний делірій і після прийому різних ліків, таких як опіати, саліцилати або ампіциліни. Сироваткові концентрації АЛТ також підвищені при захворюваннях скелетної або серцевої мускулатури.

Нормальні значення для людини: 41 - 65 Од/л [48].

2.7 Визначення АСТ кинетичним методом

Принцип методу: Аспартатамінотрансфераза (AST / GOT) каталізує перенесення аміногрупи від аспартату до 2-оксоглютарату, утворюючи оксалацетатом і глютамат. Активність АСТ визначається за швидкістю зменшення NADH, оптична щільність якого вимірюється при 340 нм. Метод рекомендований IFCC.

Аспартат + 2-Оксіглютарат АСТ Оксалацетат + Глютамат

Оксалацетат + NADH + H МДГ NAD + Малат

Діагностичні характеристики: Аспартатамінотрансфераза каталізує освіту глютамінової кислоти з 2-оксоглютарата за допомогою перенесення аміногрупи. АСТ в максимальній концентрації знаходиться в печінці і серцевої м'язі, але також присутня в високих концентраціях в скелетних м'язах, нирках і підшлунковій залозі. Сироваткові концентрації АСТ підвищені при гепатиті і інших захворюваннях печінки, пов'язаних з некрозом: інфекційному мононуклеозі, холестазі, цирозі, метастатической карциноме печінки, алкогольний делірій і після прийому різних ліків. Сироваткові концентрації АСТ також підвищені після інфаркту міокарда, при захворюваннях скелетного м'яза (наприклад, прогресуючій м'язовій дистрофії), при гострому панкреатиті або гемолітичної хвороби і т.д.

 Нормальні значення для людини: 40 - 50 Од/л [49].

2.8 Визначення загального білірубіну методом Ендрасика – Гоффа

Принцип методу: Загальний білірубін проби реагує з діазо-сульфанілом в кислому середовищі з утворенням кольорового комплексу, який може бути визначений спектрофотометрично Обидва прямий і непрямий білірубін з'єднуються з діазо-сульфанілом в присутності цетриміду. Терміни «прямий» і «загальний» відносяться до реакційним характеристикам сироваткового білірубіну в відсутності або присутності розчиняє (прискорює) реагенту, які тільки приблизно є еквівалентамиі кон'югованним і некон'югованним фракціям. Визначення абсорбції при 450 нм.

Діагностичні характеристики: Білірубін - пігмент, що утворюється ретикулоендотеліальної системі печінки і селезінки при розпаді гемоглобіну, міоглобіну і цитохромів. Він є одним з основних компонентів жовчі і міститься в сироватці крові у вигляді двох фракцій: кон'югованого (Пов'язаного) і некон'югованого (незв'язаного, або вільного). Причини і форми підвищення рівня загального білірубіну (гіпербілірубінемія):

1. За рахунок непрямої фракції: посилений розпад еритроцитів (гемоліз): гемолітичні анемії, жовтяниця новонароджених, малярія, синдром тривалого здавлення, спадкові ферментопатії, при яких порушено утворення прямого білірубіну (хвороба Жильбера, синдром Криглерар - Найяра I і II типів).

2. За рахунок прямої фракції: синдром Дабинаж - Джонсона (аутосомно-рецесивне спадкове захворювання при якому порушена секреція пов'язаного Б. в жовч); механічна жовтяниця: закупорка загальної жовчної протоки пухлиною або каменем, як ускладнення гепатитів, цироз;

3. За рахунок обох фракцій: ураження печінки, що супроводжується деструкцією її клітин (гепатоцитів): вірусні гепатити, токсичне ураження, масивне ураження органу онкологічним процесом, альвеококкоз печінки, абсцедування. Причини зниження загального білірубіну крові: стан після крововтрати (в крові зменшено кількість «старих» еритроцитів і в результаті тимчасово знижений гемоліз); аліментарний фактор - загальна дистрофія.

Нормальні значення для людини: до 1,1 мг / дл = до 18,8 ммоль/л [50].

2.9 Визначення креатиніну псевдокінетичним методом Яффе

Принцип методу: Креатинін проби реагує з пікратом в лужному середовищі з утворенням забарвленого комплексу. Швидкість освіти кольорового комплексу вимірюється за короткий проміжок часу для того, щоб уникнути інтерференції. Зміна оптичної щільності при 505 нм утворюється комплексу пропорційно концентрації креатиніну в пробі.

Діагностичні характеристики: Креатинін є кінцевим продуктом катаболізму креатину (або фосфокреатину). Кількість, вироблене кожен день, залежить від м'язової маси. Креатинін вільно фільтрується через клубочки (невеликі кількостіб реабсорбируются і також секретуються нирковими канальцями). Вимірювання креатиніну використовується майже виключно в оцінці функції нирок (уповільнена ниркова перфузія, порушення функціонування нефронів) і в моніторингу ниркового діалізу.

Нормальні значення для людини:

Сироватка і плазма:

Чоловіки: 0.9-1.3 мг/дл = 80-115 ммоль/л

Жінки: 0.6-1.1 мг/дл = 53-97 ммоль/л [51].

2.10 Визначення сечовини ферментативним методом

Принцип методу: Сечовина зразка, завдяки сполученим реакцій, описаним нижче, взаємодіє з NADH, оптична щільність на 340 нм якого може бути виміряна спектрофотометрично.

Сечовина + Н2О Уреаза 2NH4 + CO2

NH4 + NADH + Н + 2-оксоглюторат глютомат дегідроденаза глютомат + NAD

Діагностичні характеристики: Сечовина синтезується в печінці як побічний продукт в реакції дезамінування амінокислот. Її елімінація в сечу є головний шлях виведення азоту. Підвищені концентрації сечовини в плазмі є наслідком високобілковою дієти, підвищеного білкового катаболізму, шлунково-кишкових кровотеч, слабкою дегідратації, шоку, серцевої недостатності або лікування глюкокортикоїдами (преренальная уремія) Постренальная уремія викликана станами, які ускладнюють сечовипускання: нефролітіаз, пухлини або гіпертрофія простати. Корисність сечовини як індикатора функції нирок, яка є обмежена варіабельністю її плазматичних концентрацій в результаті ненирковий факторів.

Нормальні значення для людини: сироватка і плазма: 15-39 мг/дл сечовини = 7-18 мг/дл азоту = 2.5-6.5 ммоль/л сечовини. Концентрації в неонатальному періоді нижче, а у дорослих старше 60 років вище, ніж у дорослих [52].

2.11 Визначення загального білка

Принцип методу: Білок проби реагує з іонами міді (II) в лужному середовищі з утворенням кольорового комплексу, який може бути визначений спектрофотометрично при 540 (500-550) нм. інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації білка в пробі.

Діагностичні характеристики: Більшість білків плазми синтезуються печінкою. Головний виняток становлять імуноглобуліни, які продукуються плазматичними клітинами, знайденими в селезінці, лімфатичних вузлах і кістковому мозку. Двома основними причинами змін концентрації загального білка є зміни обсягу води в плазмі і зміни концентрацій одного або декількох сироваткових білків.

Гіперпротеїнемія може бути викликана дегідратацією (недостатнє споживання води, блювота, діарея, хвороба Аддісона, діабетичний ацидоз), або бути результатом збільшення концентрації специфічних білків (Імуноглобуліни при хронічних інфекціях, множинної мієломі). Гипопротеинемия може бути викликана гемодилюції (синдроми затримки солей, масивні внутрішньовенні інфузії), уповільненим синтезом (гострі порушення харчування, хронічні захворювання печінки, або надлишкової втратою білка внаслідок хронічних хвороб нирок або гострих опіків.

Нормальні значення для людини: 64-83 г/л [52].

У таблиці 2.2 наведені показники норми венозної крові у чоловіків віком від 18 – 45 років.

Таблиця 2.2 - Показники норми центральної крові для чоловіків віком 18-45 років.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Од. виміру | Показники у чоловіків |
| Загальний білірубін | мг/дл= ммоль/л | до 1,1 = до 18, 8 |
| Загальний білок | Г/л | 64-83 |
| АЛТ | Од/л= мкКат/л | До 41 = 0,68  |
| АСТ | Од/л= мкКат/л | До 40 = 0,67  |
| Тімолова проба | Од SH | 0-4 |
| Сечовина | мг/дл= ммоль/л | 15-39 = 2,5-6,5 |
| Креатінін | мг/дл= ммоль/л | 0,9-1,3 = 80-115 |

2.12 Підрахунок лейкоцитарного індексу інтоксикації

З метою визначення ступеня інтоксикації і вираженості гнійно-запального процесу в ротоглотці при інфекційному мононуклеозі у дітей виробляли розрахунок лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ). Визначення ЛІІ мало важливе значення як для контролю за лікуванням, так і для прогнозу захворювання.

Існує кілька способів розрахунку лейкоцитарного індексу інтоксикації. Нами була обрана формула В.К. Островського (1983), в якій в чисельнику знаходиться сума процентного вмісту клітин мієлоїдного ряду, а в знаменнику - сума інших клітин білої крові.

Формула розрахунку ЛІІ,

ПК + мієліт. + Ю. + П. + С.

 ЛІІ=------------------------------------------------ (2.4) Лимф. + Мон. + Е. + Б.

де: ПК - плазматичні клітини, мієліт. - мієлоціти, ю. - юні, п. - паличкоядерні, с. - сегментоядерні, Лімфи. - лімфоцити, мон. - моноцити, е. - еозинофіли, б. – базофіли [53].

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Загальний аналіз крові (ЗАК) - один з найважливіших діагностичних методів, тонко відображає реакцію кровотворних органів на вплив різних фізіологічних і патологічних факторів. Дані, отримані при його виконанні, є інтегральні показники стану гемопоетичної системи, зрілі елементи якої здійснюють основні захисні функції організму і беруть активну участь у всіх видах обміну.

Кількісні та якісні зміни формених елементів крові характерні для багатьох інфекційних захворювань як бактеріальної, так і вірусної етіології. Найбільш виражені зміни периферичної крові спостерігаються при герпетичних інфекціях, кору, краснухи, ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитах і ін.

Інфекційний мононуклеоз - гостре інфекційне захворювання, що викликається герпетичними вірусами 4, 5, 6-го типів, що характеризується гарячковим станом, ангіною, збільшенням лімфатичних вузлів, печінки і селезінки.

В даний час інфекційний мононуклеоз слід вважати поліетіологічним захворюванням. Згідно МКБ -10 виділяють:

* інфекційний мононуклеоз, спричинений гамма-герпетическим вірусом Епштейн-Барр (В27.01);
* цитомегаловірусний мононуклеоз (В27.1);
* інший інфекційний мононуклеоз (В27.8);

Основними проявами інфекційного мононуклеозу, що визначають його сутність і назва, служать зміни периферичної крові, які виникають в перші дні хвороби і досягають максимуму в її розпал. Це помірний лейкоцитоз, збільшення кількості одноядерних елементів крові (лімфомоноцитоз), помірне підвищення ШОЕ. На початку хвороби у більшості хворих значно знижується вміст сегментоядерних нейтрофілів і збільшується кількість паличкоядерних. Найхарактернішою ознакою інфекційного мононуклеозу є наявність атипових мононуклеарів, які з'являються в розпал хвороби і зберігаються 2-3 тижні. На ранніх стадіях - це В-лімфоцити, що містять специфічні імуноглобуліни в цитоплазмі. У наступні стадії більшу частину атипових мононуклеарів складаютьТ-клітини.

Діагностичне значення має збільшення кількості атипових мононуклеарів з широкою цитоплазмою не менше ніж до 10-12%, хоча число цих клітин може досягати 80-90%. Слід зауважити, що відсутність атипових мононуклеарів при характерних клінічних проявах захворювання чи не суперечить передбачуваному діагнозу, оскільки їх поява в периферійній крові може затримуватися до кінця 2-3-го тижня хвороби.

При обстеженні хворих з інфекційним мононуклеозом аналіз крові зазвичай включає визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, ретикулоцитів, підрахунок лейкоцитарної формули, визначення концентрації гемоглобіну, ШОЕ, обчислення колірного показника та гематокриту (Ht).

Дані аналізу крові дозволяють отримати комплексне уявлення про тяжкість перебігу інфекційного мононуклеозу, накладенні бактеріальної інфекції, ефективності проведеної терапії.

Мета дослідження - виявлення закономірностей зміни показників крові у хворих при інфекційному мононуклеозі різної етіології.

Результати та їх обговорення:

Дані, отримані при дослідженні носоглоткового слизу і сироватки крові у 40 хворих методом ПЛР, показали, що на частку класичного ІМ, викликаного Епштейн-Барр вірусом (ЕБВ), доводилося 70% всіх випадків. У 30% мононуклеоз був обумовлений іншими збудниками: в 20% - цитомегаловірусом (ЦМВ), в 10% - мікст-інфікуванням ЦМВ і ЕБВ.

Далі нами був проведений аналіз гемограм спостережуваних хворих з урахуванням етіології захворювання. Отримані дані представлені в таблиці 3.1 і 3.2.

Таблиця 3.1 − Частота патологічних змін показників ЗАК при інфекційному мононуклеозі різної етіології.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Патологіч.зміни ЗАК | ЕБВN= 28 | ЦМВN=8 | ЕБВ + ЦМВN=4 |
| Лейкоцитоз | 24 | 6 | 2 |
| Лейкопенія | 4 | - | 2 |
| Нейтрофільоз | 4 | 6 | 2 |
| Нейтропенія | 20 | 2 | 2 |
| Лімфоцитоз | 18 | 4 | 2 |
| Лімфопенія | 6 | 2 | 2 |
| Моноцитоз | 18 | 4 | - |
| Еритропенія  | 2 | - | - |
| Еритроцитоз | 6 | 2 | - |
| Анемія | 16 | 4 | 2 |
| Підв. Гемоглобіну | 2 | - | - |
| Пониж. Гематокриту | 20 | 6 | 4 |
| Тромбоцитопенія | 20 | 4 | - |
| Прискор.ШОЕ | 22 | 4 | 2 |
| Атипові мон. | 26 | 8 | 4 |

Таблиця 3.2 − Середні значення патологічних показників ЗАК при інфекційному мононуклеозі різної етіології.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Патологіч.зміни ОАК | ЕБВN= 28 | ЦМВN=8 | ЕБВ + ЦМВN=4 |
| Лейкоцитоз (х109 Г/л) | 16,3±5,3 | 17,5±6,6 | 13,3±2,3 |
| Лейкопенія (х109 Г/л) | 4,6±0,6 | - | 4,9±0,2 |
| Нейтрофільоз (%) | 66,4±9,5 | 53,0±0,2 | 55,7±0,6 |
| Нейтропенія (%) | 18,1±8,2 | 25,0 | 17,3±2,2 |
| Лімфоцитоз (%) | 68,1±7,9 | 62,7±11,6 | 74,3±6,0 |
| Лімфопенія (%) | 19,8±9,8 | 29,5 | 27,0±3,2 |
| Моноцитоз (%) | 15,6±3,3 | 12,0±0,1 | - |
| Еритропенія (х1012 Г/л) | 3,3 | - | - |
| Еритроцитоз (х1012 Г/л) | 5,0±0,3 | 4,8 | - |
| Анемія (Г/л) | 104±3,9 | 102±7,4 | 101±5,1 |
| Підв. Гемоглобіну (Г/л) | 149 | - | - |
| Пониж. Гематокриту (Г/л) | 29,1±1,4 | 25,7±1,2 | 26,7±1,1 |
| Тромбоцитопенія (х109 Г/л) | 131±14,5 | 126±14,7 | 130±12,3 |
| Прискор.ШОЕ (мм/год) | 24±10,9 | 27±10,6 | 21±9,5 |
| Атипові мон. (%) | 13,7±4,6 | 11,1±5,1 | 8,2±2,4 |

Оцінка даних таблиць показала, що при Епштейн-Барр вірусному мононуклеозі лейкоцитоз відзначався у 24 хворих, лейкопенія – у 4 . Кількість лейкоцитів коливалося в широких межах - від 4,0х109 Г/л до 32,7х109 Г/л і в середньому становила 16,3 ± 5,3х109 Г/л. Характерним для ІМ-ЕБВ етіології зміною в периферичної крові було зниження сегментоядерних нейтрофілів (в середньому до 18,1 ± 8,2%), що відзначалося у 20 хворих. Нейтрофільоз зустрічався рідко і був зафіксований тільки у 4 хворих.

Процентний вміст лімфоцитів периферичної крові у хворих був різноманітним і варіював від 2,0 до 85,0%. Лімфоцитоз, при порівнянні з нормальними віковими показниками, був виявлений у 18 обстежених, лімфопенія - у 6. Наростання моноцитів зазначалося у 18 хворих, їх середнє значення склало - 15,6 ± 3,3%.

Наявність в периферичній крові атипових мононуклеарів при інфекційному мононуклеозі Епштейн-Барр вірусної етіології було кардинальним симптомом і зустрічалося в 26 випадках. Кількість плазматичних клітин було різноманітним і в більшості випадків залежало від строків захворювання. Так, у хворих їх значення не перевищувало 10% і в середньому дорівнювало 5,5 ± 2,8%. У 34,6% - кількість атипових мононуклеарів в крові є більше 10% і має середнє значення - 21,9 ± 1,7%.

Крім перерахованих змін лейкоцитарної формули, для Епштейн-Барр вірусної інфекції були характерні і специфічні зміни «червоної» крові. Так, еритроцитоз, пов'язаний зі згущенням крові на тлі тривалої і вираженої інтоксикації, відзначався у 6 хворих, підвищення гемоглобіну до 149 Г/л) - у 2. Гіпохромна анемія різного ступеня виявлялася у 16 хворих. Зниження гемоглобіну частіше було виражено помірно (від 109 до 94 Г/л) і в середньому становив 104 ± 3,9 Г/л. Характерную для ІМ-ЕБВ етіології зміною показників «червоної» крові також було зниження рівня гематокриту, яке відзначалося у 20 хворих. Розмах показників концентрації гематокриту був в межах від 24,6 до 31,4%, його середнє значення було 29,1 ± 1,4%.

Тромбоцитопенія була частим симптомом ЕБВ-інфекції та виявлялася у 20 хворих. Значення показників тромбоцитів коливалося в межах від 81х109 до 173х109 Г/л і в середньому становив 131 ± 14,5х109 Г/л.

Прискорення ШОЕ зазначалося у 22 хворих при ЕБВ-інфекції. Значення даного показника були різноманітними і коливалися від 13 до 50 мм / год, в середньому складаючи 24 ± 10,9 мм/год.

Цитомегаловірусна інфекція була підтверджена у 8 хворих, що надходили до стаціонару з діагнозом інфекційний мононуклеоз. Характерними особливостями ЗАК крові при ЦМВ-інфекції були: значний лейкоцитоз із зсувом вліво і підвищенням загальної кількості лейкоцитів до 17,5 ± 6,6х109 Г/л, який спостерігався у 6 хворих, нейтропенія (2), лімфоцитоз (4), еритроцитоз (2), гіпохромна анемія (4), тромбоцитопенія (4), виражене зниження гематокриту, в середньому до 25,7 ± 1,2 Г/л, що спостерігалося у 6. Звертала на себе увагу висока частота народження атипових мононуклеарів в периферичної крові у хворих цитомегаловірусом (8), причому їх кількість перевищувала 10% і в середньому становила 17,5 ± 2,1%.

ШОЕ при ЦМВ-інфекції прискорення зазначалося у 4 випадках.

Інфекційний мононуклеоз, обумовлений одночасним інфікуванням Епштейн-Барр та цитомегаловірусом, був діагностований у 4 пацієнтів. Зміна показників ЗАК при мікст-інфекції також має характерні особливості: лейкопенія за рахунок зниження сегментоядерних нейтрофілів, що виявлялося в 2 випадках, виражений лімфоцитоз з підвищенням кількості лімфоцитів в середньому до 74,3, нормальний вміст моноцитів. Атипові мононуклеари при мікст-інфекції виявлялися в крові у 4 хворих.

З боку «червоної» крові типовими змінами були - еритроцитоз, гіпохромна анемія, зниження гематокриту. Тромбоцитопенія не зустрічалася.

Характерною особливістю інфекційного мононуклеозу змішаної етіології була висока частота прискореного ШОЕ, що було виявлено у 2 хворого. Даний показник складав 21±9,5 мм/год.

Далі ми розглянемо показники, отримані з венозної крові. Вони приведені на таблицях 3.3 і 3.4

Таблиця 3.3 − Середні значення патологічних показників венозної крові при інфекційному мононуклеозі різної етіології

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | ЕБВN= 28 | ЦМВN=8 | ЕБВ + ЦМВN=4 |
| Загальний білірубін (ммоль/л) | 23,7 ± 2,2 | 21,1±3,3 | 23,4±1,8 |
| Загальний білок (г/л) | 76±8,2 | 78±4,2 | 73,8 ± 1,7 |
| АЛТ (Од/л) | 171,4±7,3 | 151,9±3,2 | 181,7±5,5 |
| АСТ (Од/л) | 116,3±4,6 | 123,5±3,6 | 156,2±8,7 |
| Тімолова проба (ОД SH) | 3,2±2,1 | 4,7±1,3 | 5,7±0,5 |
| Сечовина (ммоль/л) | 4,2 ± 0,3 | 4,2 ± 0,4 | 4,4 ± 0,3 |
| Креатінін (ммоль/л) | 113,0±24,6 | 117,3±7,8 | 121±3,3 |

У біохімічному аналізі аналізі крові ми спостерігаємо підвищення рівня загального білірубіну більше ніж у 90% хворих. При ЕБВ підвищення спостерігалось у 25 хворих, середній показник становив 23,7 ± 2,2 ммоль/л. При ЦМВ частка паціентів значно меньша, призблизно 50% і становила 21,1±3,3 ммоль/л. При мікст-інфекції у всіх хворих спостестерігалась білірубінемія, при цьому слід зазначити, що підвщиння не перевищуе норму, більше ніж у 1,5 рази.

Таблиця 3.4 − Частота підвищення показників патологічних змін центральної крові при інфекційному мононуклеозі різної етіології.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | ЕБВN= 28 | ЦМВN=8 | ЕБВ + ЦМВN=4 |
| Загальний білірубін (мкмоль/л) | 25 | 4 | 4 |
| Загальний білок (Г/л) | 6 | 5 | - |
| АЛТ (Од/л) | 28 | 8 | 4 |
| АСТ (Од/л) | 28 | 8 | 4 |
| Тімолова проба (ОД SH) | 16 | 6 | 4 |
| Сечовина (ммоль/л) | 0 | 0 | 0 |
| Креатінін (ммоль/л) | 20 | 5 | 4 |

Загальний білок коливався біля верхньої межі і інколи перевищував норму. При ЕБВ 76±8,2 Г/л, при ЦМВ 78±4,2 Г/л, при ЕБВ + ЦМВ, підвщення не спостерігалось, тобто з усіх 40 хворих лише у 25% підвищуеться загальний білок.

Так, підвищення рівня АЛТ зазначено у всіх хворих складаючи в середньому 171,4±7,3 Од/л , При цьому характер зміни АЛТ варіювався, так підвищення (до 2 норм) спостерігалося в 15% (до 3-4 норм) в 50%, (до 5 норм і віще) у 35%.. Але слід зазначити, ща при більшій вибірці можуть зустрічатися хворі без підвищення, так у дослідах, з вибіркою у 1000 хворих відсоток підвищення дорівнює 93,9%.

Схожа ситуація і з підвищенням рівня АСТ, При аналізі данних було виявлено, щп підвищення від 2 до 12 норм спостерігається у 100% паціентів, проте при досліді на 1000 паціентів результат становить 94,6%, Показники при ЕБВ 116,3±4,6 м, при ЦМВ 123,5±3,6 Од/л, при мікст-інфекції 156,2±8,7 Од/л.

Показники сечовини не підвищувались и складали в середньому 4,2 ± 0,4 ммоль/л.

Більш результативними та характерними є зміни показників креатиніну.

Так при нормальних показниках в 80-115 ммоль/л середній показник при інфекційному мононуклеозі 113,0±24,6 ммоль/л, і був зафіксований у приблизно 75% хворих, зазначимо, що цей відсоток характерний при окремих інфікуваннях або ЕБВ, або ЦМВ. При мікст-інфекціі підвищення спостерігалось у 100% хворих і дорівнюе 121±5,3 ммоль/л.

Для оцінки ступеня інтоксикації і вираженості гнійно-запального процесу в ротоглотці при інфекційному мононуклеозі у хворих ми виробляли розрахунок лейкоцитарного індексу інтоксикації (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 − Значення лейкоцитарного індексу інтоксикації при інфекційному мононуклеозі різної етіології

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Захворювання | ЛІІ | Норма | Оцінка |
| ВЕБ | 0,83\* | 1,6 ± 0,5 | Зниження |
| ЦМВ | 0,66\* | 1,6 ± 0,5 | Зниження |
| ВЕБ+ЦМВ | 0,80\* | 1,6 ± 0,5 | Зниження |

Примітка. \* - результати статистично значимо відрізняються від норми при р≤0,05

Аналізуючи дані таблиці 3.5, можна зробити висновок, що для всіх досліджуваних станів характерно виражене зниження лейкоцитарного індексу інтоксикації. Очевидно, цей факт пов'язаний з вірусною етіологією захворювання. Володіючи лімфопроліферативнимі властивостями, всі герпесвіруси призводять до збільшення кількості клітин лімфоцитарно-моноцитарної ланки і наростанню нейтропенії. Виражені гнійно-запальні зміни в ротоглотці, властиві для ІМ, найімовірніше, носять асептичний характер.

Таким чином:

1. Інфекційний мононуклеоз є поліетіологічним захворюванням, яке має як клінічні, так і лабораторні особливості перебігу в залежності від типу збудника.

2. Загальний аналіз крові є найдоступнішим і інформативним методом для проведення диференціальної діагностики на ранній стадії інфекційного мононуклеозу.

3. Для уточнення діагозу і дифференціації ІМ, можно використовувати біохімічні показники крові.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Охорона праці являє собою систему законодавчих актів, соціально-економічних, організаційних, технічних і лікувально-профілактичних заходів та засобів, що забезпечують безпеку, збереження здоров'я і працездатності людини в процесі праці [54].

Лабораторія – це окремне приміщення, в ньому формується свій мікроклімат, який впливає на здоров’я людини. Під оптимальними мікрокліматичними умовами розуміють такі сполучення характеристик мікроклімату, які забезпечують при систематичній дії нормальне функціонування організму не напружуючи механізми терморегуляції. Відповідність санітарно-гігієнічного режиму лабораторії встановленим нормам є запорукою безпечної роботи. У робочій зоні лабораторії повинні дотримуватися визначені параметри температури, вологості, освітлення, швидкості переміщення повітря відповідно вимог ДСН 3.3.6.042 99 [55].

Повітря робочої зони повинно відповідати ДСТУ 12.1.005-88 [56]. Важливу роль при роботі в лабораторії має провітрювання. Воно необхідно для відновлення концентрації кисню в повітрі закритого приміщення та для зниження концентрації вуглекислого газу, залишків хімічних речовин. Необхідно забезпечувати постійний рух повітря, шляхом відкриття вікон, у випадку використання отруйних та речовин неприємним запахом, приточно- витяжної вентиляції, що повинна відповідати СНІП 2.04.05-91 [57] і ДСТУ 12.1.005–88 [55].

Температура повітря повинна бути в оптимальному діапазоні 18-20 ˚С. Оптимальна швидкість руху повітря у приміщенні – 0,25-0,3 м/с. Відносна вологість повітря 60-70%. Атмосферний тиск в лабораторії такий як і в навколишньому середовищі. Оптимальним вважають атмосферний тиск 760 мм.рт.ст. [56].

Важливе значення має освітленості робочого місця. Освітленість створюється сонцем і за допомогою ламп накалювання або люмінесцентних ламп. Природне і штучне освітлення лабораторії повинне відповідати вимогам ДБН В.2.5–28–2006 [57].

При експлуатації приладів і апаратів необхідно суворо дотримуватися правил (інструкцій), викладених в технічному паспорті, який додається до приладів і обладнання заводом-виробником. Металічні корпуси всіх електроприладів і електрообладнання (автоклави, центрифуги, муфельні пічки, сушильні шафи і т. д.) повинні бути обов’язково заземлені. Регулярно повинна перевірятися справність електроприладів і електрообладнання. Робота на несправних електроприладах і електрообладнанні забороняється.

При експлуатації центрифуг необхідно дотримуватися наступних вимог:

а) при завантаженні центрифуги стаканами чи пробірками дотримуватись правил суворого попарного врівноважування;

б) перед включенням центрифуги в електричну сітку необхідно перевірити чи добре прикручена кришка до корпусу;

в) включати центрифугу в електричну сітку потрібно плавно за допомогою реостата, після відключення потрібно дати можливість ротору зупинитися, гальмувати ротор рукою забороняється;

Електроплити, муфельні пічки і інші обігрівальні прилади повинні встановлюватися на азбестовому або іншому теплоізолюючому матеріалі. Не допускати на них попадання кислот, лугів, розчинів солей і т. д.. Верхня дошка лабораторного столу повинна виготовлятися із водонепроникного, кислото-лужностійкого і негорючого матеріалу.

Працівники лабораторій перед початком роботи повинні одягнути спецодяг, який повинен зберігатися в спеціальних шафках.

В приміщенні лабораторії забороняється:

а) залишати без нагляду горілки і інші обігрівальні прилади, тримати біля горілок вату, марлю, спирт і інші речовини, які легко займаються;

б) запалювати вогонь, включати струм, якщо в лабораторії пахне газом;

в) проводити роботи в витяжній шафі при несправній вентиляції;

г) при роботі в витяжній шафі тримати голову над витяжкою;

д) пробувати на смак і вдихати невідомі речовини;

е) зберігати і використовувати реактиви без етикеток;

є) зберігати і приймати їжу, а також курити [58].

Всеохоплююча інформатизація суспільства як глобальний, загальносвітовий процес та багатопланові зміни в організації праці спонукає багатьох людей використовувати різноманітні засоби електронно-обчислювальної (комп'ютерної) техніки та опановувати відповідні інформаційні технології. При цьому, упровадження комп’ютерних засобів в усі сфери життєдіяльності людини виявило не тільки позитивні, а й негативні наслідки їх використання, про що свідчать скарги користувачів комп’ютера.

Особливу увагу медики приділяють дослідженням впливу ПК, а саме електромагнітних випромінювань на жінок в період вагітності. Статистичні дані свідчать про те, що робота за комп'ютером порушує нормальний хід вагітності, часто є причиною появи на світ дітей із вродженими вадами, з яких найпоширенішими є дефекти розвитку головного мозку. Тому необхідно, щоб керівництво організації своєчасно переводило вагітних жінок на роботу, не пов'язану з використанням моніторів. [59]

Слід зазначити, що робота на комп'ютері під час виконання виробничих завдань, за умови дотримання вимог нормативних документів, не належить до категорії шкідливих і важких. Разом з тим, загальновизнано, що організм людини в цілому не пристосований до роботи з персональними комп’ютерами. Загалом, на функціональний стан людини та на її здоров’я під час роботи з ПК впливає комплекс об’єктивних і суб’єктивних чинників, зокрема, зміст і обсяг інформації, інтенсивність і тривалість роботи за ПК, якість і досконалість використовуваних програмних продуктів, їхні ергономічні, педагогічні, психогігієнічні властивості та рівень "дружності" інтерфейсу. Окрім того, об’єктивними, гігієнічно значимими також вважають чинники внутрішнього середовища приміщення, які виникають під час роботи комп’ютерів: показники мікроклімату, освітленість, яскравість, контрастність і колір зображення на екрані дисплея, іонізуюче та неіонізуюче опромінення, шум тощо.

Загалом, прийнято виділяти чотири групи основних об’єктивних факторів, які можуть негативно вплинути на здоров’я будь-якого користувача персонального комп’ютера:

· візуальні параметри дисплеїв ПК у сполученні зі світловим кліматом у робочому приміщенні;

· електростатичне і електромагнітне поля комп’ютера, дисплея та інших периферійних пристроїв (емісійні параметри);

· ергономічні параметри робочого місця та приміщення;

· режим праці й відпочинку, види й напруженість роботи за комп’ютером.

Норми і правила роботи з ПК, санітарно-побутові умови праці, а також вимоги до робочих місць, в тому числі комп’ютеризованих, в Україні регулюють наступні нормативні документи:

1. Закон України «Про охорону праці» від 14.10.1992 року.
2. Правила охорони праці під час експлуатації електронно-обчислювальних машин (затверджених наказом Державного комітету України з промислової безпеки, охорони праці та гірничого нагляду від 26 березня 2010 року N 65).
3. Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу N 4137-86, затвердженою МОЗ СРСР 12.08.86р.
4. Гігієнічні вимоги до організації роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин. Державні санітарні правила і норми роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин ДСанПІН 3.3.2.007-98. (Затверджено постановою Головного державного санітарного лікаря України від 10 грудня 1998 р. № 7).

Використання комп’ютерної техніки регулюється ще такими документами: Влаштування та обладнання кабінетів комп'ютерної техніки в навчальних закладах та режим праці учнів на персональних комп'ютерах. Державні санітарні правила і норми ДСанПіН 5.5.6.009 (Затверджено постановою Головного державного санітарного лікаря України 30 грудня 1998 р. №9) [60].

При роботі з біологічно активними речовинами слід знати алгоритми дій працівника, при винекнині надзвичайних станів.

Алгоритм дій зі зниження ризиків інфікування медичного працівника.

Будь-яке ушкодження шкіри, слизових оболонок медперсоналу, забруднення їх біоматеріалом пацієнтів під час надання допомоги кваліфікується як можливий контакт з матеріалом, який містить ВІЛ.

А. Для зниження вірогідності професійного зараження ВІЛ-інфекцією:

• при підготовці до проведення маніпуляцій ВІЛ-інфікованому медичний персонал повинен переконатися в цілісності складу аптечки;

• здійснювати маніпуляції в присутності іншого спеціаліста, який може в разі розриву гумової рукавички чи порізу продовжити виконання медичної маніпуляції;

 • не торкатися руками слизових оболонок.

Б. Якщо контакт з кров'ю, біологічними рідинами чи біоматеріалами супроводжувався порушенням цілісності шкіри (уколом, порізом), то потерпілий повинен:

• зняти рукавички робочою поверхнею всередину; • перев'язати джгутом кінцівку вище місця ушкодження, терміново видавити максимальну кількість крові з рани;

• зняти джгут та обробити ушкоджене місце одним із дезінфектантів (70% розчином етилового спирту, 5% настоянкою йоду при порізах, 3% перекисом водню);

• ретельно вимити руки з милом під проточною водою, а потім протерти їх 70% розчином етилового спирту;

• на рану накласти пластир, надіти напальчник;

• при необхідності продовжувати роботу – надягти гумові рукавички;

• терміново повідомити керівництво лікувально-профілактичного закладу про аварію для її реєстрації та проведення ектреної профілактики ВІЛ-інфекції.

В. У разі забруднення кров'ю, біологічними рідинами чи біоматеріалами без ушкодження шкіри:

• обробити місце забруднення одним із дезінфектантів (70% розчином етилового спирту, 3% розчином перекису водню, 3% розчином хлораміну);

• промити водою з милом і вдруге обробити спиртом.

Г. У разі потрапляння крові, біологічних рідин чи біоматеріалів на слизові оболонки:

• ротову порожнину прополоскати 70% розчином етилового спирту;

• порожнину носу закапати 30% розчином альбуциду;

• очі промити водою (чистими руками), закапати 30% розчином альбуциду;

• для обробки носа і очей можна використовувати 0,05% розчин перманганату калію. Д. У разі попадання крові, біологічних рідин, біоматеріалів на халат, одяг:

• одяг зняти і замочити в одному з дезрозчинів; • шкіру рук та інших ділянок тіла при їх забрудненні через одяг протерти 70% розчином етилового спирту, а потім помити водою з милом і повторно протерти спиртом;

• забруднене взуття протерти ганчіркою, змоченою у розчині одного з дезінфекційних засобів.

Під час роботи дотримуючись всіх правил техніки безпеки надзвичайних ситуацій не виникло [61].

Інструкція про заходи пожежної безпеки в приміщеннях біохімічних лабораторій.

Ця Інструкція поширюється на всі приміщення хімічних лабораторій, встановлює вимоги пожежної безпеки, порядок дій у разі виникнення пожежі в приміщеннях хімічних лабораторій та є обов'язковою для вивчення і виконання відповідальним за пожежну безпеку, всіма особами, які перебувають у приміщеннях лабораторій, а також працівниками та обслугою.

Вимоги пожежної безпеки.

Відповідно до „Інструкції з визначення категорій і класифікації зон з вибухопожежної і пожежної небезпеки приміщень і будівель, приміщення хімічних лабораторій за пожежною небезпекою належать до категорії В, класу зони - П-І.

Припливно-витяжна вентиляція в усіх приміщеннях лабораторії вмикається за 5 хвилин до початку робочого дня і вимикається після закінчення роботи.

 Відповідальний за правильну експлуатацію вентиляційних систем зобов'язаний систематично (за графіком) перевіряти ефективність їхнього функціонування. Роботи з високотоксичними та радіоактивними  речовинами можуть приводитися лише за умови вентиляції, що працює.

Користуватися витяжними шафами з розбитим склом або несправною вентиляцією, а також шафами в яких є речовини, матеріали та устаткування, що не мають стосунку до виконуваних операцій, забороняється.

Витяжні шафи, в яких проводяться такі роботи, повинні мати верхні та нижні відсмоктувачі, а також бортики, що запобігають стіканню рідини на підлогу.

Установлення й перестановка витяжних шаф не можуть проводитися без дозволу   адміністрації. Не допускається, щоб витяжна шафа встановлювалася безпосередньо біля дверей. Робочі столи та витяжні шафи, призначені для роботи з відкритим вогнем і пожежовибухонебезпечними речовинами,  мають  бути  всуціль  покриті  негорючим матеріалом, а у разі роботи з кислотами та лугами - антикорозійним матеріалом, і мати бортики.

Легкозаймисті і горючі рідини (ЛЗР і ГР) належить зберігати в лабораторіях чітко за асортиментом у металевих ящиках і шафах. Кожну речовину слід приймати в кількості, не більшій за змінну потребу. Не допускається спільне зберігання речовин, хімічна взаємодія яких може призвести до пожежі або вибуху.

Відпрацьовані ЛЗР і ГР слід збирати у спеціальну герметичну тару, яка наприкінці роботи видаляється з приміщення для регенерації або утилізації.

Посудини, в яких проводилися роботи з ЛЗР і ГР, після завершення досліджень мають негайно промиватися пожежонебезпечними речовинами.

При нагріванні ЛЗР об'ємом більше 0,5 л. необхідно ставити під прилад кювету такої самої ємності.

Для запобігання розливанню рідин і в разі аварії забороняється виливати ЛЗР і ГР у каналізацію.

У випадку розлиття ЛЗР це місце необхідно негайно засипати піском. Забруднений пісок збирають лопатою або совком. Застосування сталевих лопат або совків забороняється.

Забороняється працювати з лужними металами в приміщеннях із високою вологістю та допускати їх контакт з водою, хлоровмісними органічними сполуками й твердим діоксаном вуглецю.

Для запобігання накопиченню зарядів статичної електрики на обладнанні, а також на людях мають передбачатися такі заходи захисту.

* Загальне місцеве зволоження повітря до 70 % відносної вологості та вище в небезпечних місцях приміщень або зволоження поверхні електролізуючого матеріалу;
* Заповнення апаратів, ємностей, закритих транспортних пристроїв та іншого обладнання інертним газом, переважно азотом;
* Улаштування підлоги з підвищеною електропровідністю та електропровідних заземлених зон для зняття зарядів статичної електрики, що накопичується на людях;
* Застосування лійок зі струмопровідного матеріалу і заземлювання їх під час розливання рідин-діалектриків у скляні та інші посудини з ізольованих матеріалів;
* Заземлювання мідним дротом або пластиною гумових шлангів із металевими наконечниками, призначених для наливання ЛЗР і ГР у бочки, баки, цистерни, бутлі та інші ємності. Наконечники шлангів мають бути виготовлені з кольорового металу, що не утворює іскор.

У разі появи в приміщенні запаху газу слід негайно припинити користування газовими пальниками та приладами, не запалювати вогню, не вмикати електроприладів, не користуватись електродзвінками, перевірити, чи закриті всі крани в газових пальниках і газових приладах,
негайно повідомити відповідального за газове господарство, провітрити приміщення.

Забороняється застосовувати вогонь для виявлення витікання газу з газопроводів і приладів, а також користуватись несправними газовими пальниками та приладами, газопроводами та арматурою.

Евакуаційні шляхи та виходи завжди утримувати вільними, нічим не захаращеними.

Відповідальна особа наприкінці робочого дня зобов'язана особисто пересвідчитись у пожежобезпечності приміщень хімічної лабораторії, вимкнути всі струмоприймачі та замкнути вхідні двері на замок Зробити відповідний запис у „ Журналі огляду складів, лабораторій та інших приміщень перед їх закриттям після роботи".

Відповідальний за пожежну безпеку приміщення лабораторії: (прізвище, ініціали).

Обов'язки та дії працівників у разі виникнення пожежі.

У разі виявлення пожежі (ознак горіння) кожен працівник зобов'язаний:

* Негайно повідомити про це оперативно-рятувальну службу за номером 101 вказати при цьому адресу, кількість поверхів, місце виникнення пожежі наявність людей а також своє прізвище
* Повідомити про пожежу адміністрацію та чергового диспетчера.
* Організувати евакуацію людей і матеріальних цінностей.
* Вимкнути (за необхідності) струмоприймачі та вентиляцію.
* Розпочати гасіння пожежі наявними первинними засобами. пожежогасіння.
* Організувати зустріч підрозділів оперативно-рятувальної служби та надати їм допомогу під час гасіння пожежі [62].

Під час роботи у лабораторії, дотримуючись всіх правил безпеки, невідкладних станів не виникало.

ВИСНОВКИ

1. Ми визначили основні клінічні симптоми у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейн–Барра та Цитомегаловіруса.
2. За данними експерименту, ми визначили, що у хворих на інфекційний мононуклеоз Таблиці 3.1спричинений ЕБВ (n=28) виявлено лейкоцитоз (n=24), нейтропенія (n=20), лімфоцитоз (n=18), моноцитоз (n=18), Анемія (n=16), пониження гематокриту (n=20), прискорення ШОЕ (n=22), тромбоцитопенія (n=20), атипові мононуклеари (n=26). У хворих спричинений ЦМВ (n=8) виявлено лейкоцитоз (n=6), нейтрофільоз (n=6), лімфоцитоз (n=4), Анемія (n=4), пониження гематокриту (n=6), прискорення ШОЕ (n=4), атипові мононуклеари (n=8). У хворих спричинених ЕБВ+ВЕБ(n=4), виявлено лейкоцитоз (n=2), нейтрофільоз (n=2), лімфоцитоз (n=4), Анемія (n=4), пониження гематокриту (n=4), прискорення ШОЕ (n=2), атипові мононуклеари (n=4).
3. За данними експерименту, ми визначили, що у хворих на інфекційний мононуклеоз спричинений ЕБВ (n=28) виявлено лейкоцитоз (16,3±5,3х109 Г/л), нейтропенія (18,1±8,2%), лімфоцитоз (68,1±7,9%), моноцитоз (15,6±3,3%), Анемія (104±3,9 Г/л), пониження гематокриту (29,1±1,4 Г/л), прискорення ШОЕ (24±10,9 мм/год), тромбоцитопенія (131±14,5 Г/л), атипові мононуклеари (13,7±4,6%). У хворих спричинений ЦМВ (n=8) виявлено лейкоцитоз (17,5±6,6х109 Г/л), нейтрофільоз (53,0±0,2%), лімфоцитоз (62,7±11,6%), Анемія (102±7,4 Г/л), пониження гематокриту (25,7±1,2 Г/л), прискорення ШОЕ (27±10,6 мм/год), атипові мононуклеари (11,1±5,1%). У хворих спричинених ЕБВ+ВЕБ (n=4), виявлено лейкоцитоз (13,3±2,3х109 Г/л), нейтрофільоз (55,7±0,6%), лімфоцитоз (55,7±0,6%), Анемія (101±5,1 Г/л), пониження гематокриту (26,7±1,1 Г/л), прискорення ШОЕ (21±9,5 мм/год), атипові мононуклеари (8,2±2,4%).
4. За данними експерименту, ми визначили, що у хворих на інфекційний мононуклеоз спричинений ЕБВ (n=28) виявлено підвищення рівню білірубіну (n=25), загального білку (n=6), АЛТ (n=28), АСТ (n=28), Тімолової проби (n=16), креатініну (n=20). У хворих спричинений ЦМВ (n=8) виявлено підвищення рівню білірубіну (n=4), загального білку (n=5), АЛТ (n=8), АСТ (n=8), Тімолової проби (n=6), креатініну (n=5). У хворих спричинених ЕБВ+ВЕБ (n=4), виявлено підвищення рівню білірубіну (n=4), загального білку (n=4), АЛТ (n=4), АСТ (n=4), Тімолової проби (n=4), креатініну (n=4).
5. За данними експерименту, ми визначили, що у хворих на інфекційний мононуклеоз спричинений ЕБВ (n=28) виявлено підвищення рівню білірубіну (23,7±2,2 ммоль/л), загального білку (76±8,2 Г/л), АЛТ (171,4±7,3 Од/л), АСТ (116,3±4,6 Од/л), Тімолової проби (3,2±2,1 ОД SH), креатініну (113,0±24,6 ммоль/л). У хворих спричинений ЦМВ (n=8) виявлено підвищення рівню білірубіну (21,1±3,3 ммоль/л), загального білку (78±4,2 Г/л), АЛТ (151,9±3,2 Од/л), АСТ (123,5±3,6 Од/л), Тімолової проби (4,7±1,3 ОД SH), креатініну (117,3±7,8 ммоль/л). У хворих спричинених ЕБВ+ВЕБ (n=4), виявлено підвищення рівню білірубіну (23,4±1,8 ммоль/л), загального білку (73,8 ± 1,7 Г/л), АЛТ (181,7±5,5 Од/л), АСТ (156,2±8,7 Од/л), Тімолової проби (5,7±0,5 ОД SH), креатініну (121±3,3 ммоль/л).
6. За данними експерименту, ми визначили, що ЛІІ у хворих на інфекційний мононуклеоз знижений и дорівнюе: при ВЕБ = 0,83;

при ЦМВ = 0,66; при ВЕБ+ЦМВ = 0,80.

1. Аналіз центральної і переферичної крові є найдоступнішими і інформативними методами для проведення диференціальної діагностики на ранній стадії інфекційного мононуклеозу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В даний час проблема клінічного перебігу різних форм інфекції викликаної вірусом Епштейна-Барр у дорослих вимагає подальшого вивчення та опрацювання. Існування персистенції Епштейна-Барр-вірусної інфекції у дорослих, її активація з частим виявленням вірусу в крові на тлі різних патологічних процесів істотно ускладнює діагностику основного захворювання і ставить питання про необхідність застосування етіотропної терапії. Перспективним напрямком є ​​подальше дослідження запропонованих імунологічних і цитохімічних маркерів, що дозволить прояснити механізми персистирования і активації Епштейна-Барр-вірусної інфекції у дорослих.

Данні дослідження можуть бути використані медичними закладами для діагностики та диференціювання ЦМВ та ВЕБ від інших захворювань, та для діагностики захворювання на ранніх стадіях. При додаткових методах дослідження, можно підтвердити ефективність лікування різними групами препаратів.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Иванова В. В. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии. *Инфекционные болезни.* 2011. № 4. С. 5-12.
2. Кан Н. Ю. Значение персистирующей герпесвирусной инфекции в формировании вторичного иммунодефицита у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2008. № 7. С. 64-67.
3. Крамарь Л. В., Карпухина О. А., Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии. *Современные проблемы науки и образования.* 2012. № 6. С. 44.
4. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans. *Inf. J. Hematol.* 2000. №71. P. 108–117.
5. Касымова Е. Б., Башкина О. А., Галимзянов Х. М., Неталиева С. Ж. Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов. *Инфекционные болезни.* 2012. Т. 10, № 3. С. 44-47.
6. Крамарь Л. В., Карпухина О. А., Арова А. А. Комплексная оценка функционального состояния печени в остром периоде инфекционного мононуклеоза у детей. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2011. № 1. С. 21-24.
7. Этиопатогенетические особенности инфекционного мононуклеоза у детей / В. В. Краснов и др. *Детские инфекции*. 2007. Т. 6, № 2. С. 36-38.
8. Лобзина Ю. В., Жданова К. В. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн. 2. 4-е изд. Санкт-Петербург: ООО «Издательство Фолиант», 2011. 744 с.
9. Quantification of Epstein-Barr virus DNA is helpful for evaluation of chronic active Epstein-Barr virus infection / Y. Sakamoto et al. *Tohoku J.Exp. Med.* 2012. Vol.227. P.307-311.
10. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Бовтало Л. Ф., Григорян А. В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей, современные подходы к диагностике и лечению. *Лечащий врач.* 2007. № 7. С. 36-40.
11. A cohort study among university students: identification of risk factors for EBV seroconversion and infectious mononucleosis / D. H. Crawford et al. *Clin. Infect. Dis.* 2006. № 43. P. 276-282.
12. Лакин Г. Ф. Биометрия: учеб. пособие. Москва : Высшая школа, 1990. 352 с.
13. Борисов Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: учебник. Москва: Медицинское информационное агентство, 2001. 736 с.
14. Клиника Эпштейна Барр-инфекции в возрастном аспекте / Р. В. Ремезкова и др. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2008. № 4. С. 62-64.
15. Hurt С., Tammaro D. Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. *The American journal of medicine.* Vol. 120, Is. 10. P. 911.
16. Постовит В.А. Инфекционные болезни. Санкт-Петербург: Сотис, 1997. 504 с.
17. Glenna B. W. Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection. *Last Updated.* 2003. Vol. 8. P. 489-497.
18. Шарипова Е. В., Бабаченко И. В. Герпесвирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз. Обзор литературы. *Журнал инфектологии.* 2013. Т. 5, № 2. С. 5-12.
19. Бошьян Р. Е. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр: эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика: автореф. дис. … канд. мед. наук: Москва. 2009. 42 с.
20. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И. К. Малашенкова и др. *Лечащий врач.* 2003. № 9. С. 32-38.
21. Chongnarungsin D. Okoli А. Diagnostic Blind Spot: Acute Infectious Mononucleosis or Acute Retroviral Syndrome. *The American Journal of Medicine.* 2013. Vol. 126, № 9. P. 5-6.
22. Крамарев С. А., Выговская О. В., Шадрин В. О. Синдром холестаза при инфекционном мононуклеозе Эпштейна-Барр вирусной этиологии; подходы к терапии. *Современная педиатрия.* 2012. № 8. С. 95.
23. Пархоменко В. П. Инфекционный мононуклеоз у детей (фазовая динамика клинической картины, показателей обменных процессов, лечебных мероприятий, особеннсотей ранней диагностики и диспансеризации): афтореф. дис. … канд. мед. наук: Смоленск, 2006. С. 17-35.
24. Kazama I., Miura C., Nakajima T. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Quickly Resolve Symptoms Associated with EBV-Induced Infectious Mononucleosis in Patients with Atopic Predispositions. *Am.J. Case Rep.* 2016. Vol. 17. P. 84-88.
25. Koufakis T. Gabranis I. Infectious mononucleosis skin rash without previous antibiotic use. *The Braz. J. Infect. Dis.* 2015. Vоl. 19. P. 553.
26. Львов Н.Д., Дудукина Е.А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр вирусной инфекции. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2013. № 3. С. 24-33.
27. Долгих Т. И. Современные возможности лабораторной диагностики инфекционных заболеваний. пособие для врачей: Омск, Омская Государственная Медицинская Академия, 2005. 40 с.
28. Неверов В. А. Цитомегаловирусная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие. Электрогорск: ЭКОлаб, 2011. 32 c.
29. Ikuta K. Satoh Y. Hoshikawa Y. Sairenji T. Detection of Enstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children. *Microbes Infect.* 2000. Vol. 2, № 2. Р. 115-120.
30. Хахалин Л. Н. Вирусы простого герпеса у человека. *Cosilium Medicum.* 1999. Т. 1, №1. С. 5-17.
31. Green M. Michaels M. G. Epstein–Barr virus infection and posttransplantlymphoproliferative disorder. *American Journal of Transplantation.* 2013. Vol. 13. P. 41-54.
32. Azithromycin-induced rash in a patient of infectious mononucleosis – a case report with review of literature / I. Banerjee et al. *J.Clin. and Diagn. Res.* 2014. Vol. 8. P. 3.
33. Кудин А. П. Эта «безобидная» вирус Эпштейнаа-Барра инфекция. Часть 3. Хроническая ВЭБ-инфекция и хронические ВЭБ-ассоциированные заболевания. *Медицинские новости.* 2006. Т. 1, № 8. С. 25-31.
34. Кускова Т. К., Рослый И. М., Филиппов П. Г., Попова Т. И. Состояние сердечно-сосудистой системы при инфекционном мононуклеозе у взрослых. *Журнал инфекционной патологии.* 1999. Т. 6, № 1. С. 13-14.
35. Фомин B. В., Царькова С. А., Удилова Е. Е., Бейкин Я. Б. Иммунное воспаление - звено патогенеза инфекционного мононуклеоза. *Уральский медицинский журнал.* 2008. № 4. С. 28-33.
36. Луньєва Г. Г. Клінічна біохімія. Підручник. Київ: Атіка, 2013. 1156 с.
37. Фролов О. К., Копійка В.В., Федотов Є.Р. Великий практикум по імунології «Методологія імунної системи ссавців»: навчально-методичний посібник. Запоріжжя: Copy-art, 2012. 152 с.
38. Соколов Е.И. Клиническая иммунология: Москва, Медицина,1998. 272 с.
39. Тиц Н. У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. учебное пособие. Москва, 2003. 942 с.
40. Крамарь Л. В., Карпухина О. А., Арова А. А. Комплексная оценка функционального состояния печени в остром периоде инфекционного мононуклеоза у детей. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2012.

№ 1. С. 92-94.

1. Клінічні лабораторні методи дослідження. Навчально-методичний посібник: Київ, Поліграф плюс, 2001. 178 с.
2. Баранова И. П. Курмаева Д. Ю. Клинико-лабораторная характеристика гепатита при инфекционном мононуклеозе. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2012. № 2. С.  26-32.
3. Маршалл Дж. Клиническая биохимия. Санкт-Петербург: «Бином», 1999. 368 с.
4. Уразова О. И., Новицкий В. В., Помогаева А. П., Горбачева А. В. Структурно-метаболический статус мононуклеаров периферической крови при инфекционном мононуклеозе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2001. Т. 131, № 5. С. 571-573.
5. Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология: учебник. Москва: «Медицина», 2000. 432 с.
6. Нагоев Б. С. Пособие по клинической цитохимии нейтрофильных лейкоцитов. учебное пособие, 1979. С. 114-116.
7. Clinical Guide to Laboratory Tests. 3rd ed. / N. W. Tietz et al. Washington, DC: AACC Press, 1995.
8. Friedman R. B. Young D. S. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3th ed. Washington, DC: AACC Press, 1997.
9. Metodo per la determinazione della bilirubina totale e coniugata. Uso di un tensioattivo cationico come agente solubilizzante / F. Zoppi at al. *Giorn It Chim*. 1976. Vol. 1. P. 343-359.
10. Ткачук В. А. Клиническая биохимия. 2-е изд. Москва: Медицина, 2004. 515 с.
11. Баннова С. Л. Возрастные клинико-иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна Барр вирусной этиологии на современном этапе: автореф. дис. … доктор мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 21 с.
12. Инфекционный мононуклеоз: клинические варианты, особенности лабораторной диагностики / И. Ю. Бачинская и др. *Медицина транспорта Украины.* 2012. № 1. С. 100-104.
13. Luzuriaga К. Sullivan J. Infectious mononucleosis. *NEJM*. 2010.

№ 448. Р. 91-97.

1. ДСТУ 2293–99. Охорона праці. Терміни і визначення. [Чинний

від 2000–01–01]. Київ : Держспоживстандарт України, 1999. 21 с.

1. ДСН 3.3.6.042 99. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень. [Чинний від 1999–12–01]. Київ : МОЗ України, 1999. 10 с.
2. ДСТУ 12.1.005–88. Загальні санітарно–гігієнічні вимоги до повітря робочої зони: [Чинний від 1989–01–01]. Затв. МЗ СРСР у 1988 р. 70 с.
3. СНІп 2.04.05–91. Опалення, вентиляція і кондиціонування. [Чинний від 1996–06–27]. Київ : Киев ЗНІІП, 1996. 89 с.
4. ДБН В.2.5–28–2006. Природне і штучне освітлення. [Чинний від 2006–10–01]. Київ : МінБуд України, 2006. 128 с.
5. ДНАОП 9.2.30–1.06–98. Правила безпеки при проведенні учбово–виховного процесу в кабінетах (лабораторіях) хімії загальноосвітніх учбових закладів. [Чинний від 1998–11–16]. Київ : Держнаглядохоронпраці України 1998. № 222. 42 с.
6. ДНАОП 0.00–1.21–98. Правила безпеки експлуатації електроустановок споживачів. [Чинний від 1998–01–09]. Київ : Міністерство юстиції України, 1998. 394 с
7. Тітов І. І., Волошинський О. В., Дацюк О. І. Алгоритми надання невідкладної допомоги при критичних станах: навч. посіб., вид. 5-те, допов. і випр. Вінниця : Нова Книга, 2012. 343 с.
8. Тиц Н. У. Клиническое руководство по лабораторным тестам: учебное пособие. Москва, 2003. 942 с.